DIE C-17-KETOSTEROIDAUSSCHEIDUNG IM URIN VON PATIENTEN MIT UND OHNE MILZEXSTIRPATION NACH POSTOPERATIVEN STRESS

von

KLAUS WILHELM

München 1962

AUS DER CHIRURGISCHEN UNIVERSITÄTSKLINIK MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. R. Zenker

DIE C-17-KETOSTEROIDAUSSCHEIDUNG IM URIN VON PATIENTEN MIT UND OHNE MILZEXSTIRPATION NACH POSTOPERATIVEN STRESS

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt

von

Klaus Wilhelm

aus

München

1 9 6 2

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Hartenbach

Mitberichterstatter: Prof. Dr. R. Zenker

Dekan: Prof. Dr. W. Seitz

Tag der mündlichen Prüfung: 31. 7. 1962

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

MEINEN LIEBEN ELTERN

Die vorliegende Arbeit wurde angefertigt im Laboratorium der Chirurgischen Universitätsklinik München.

Für die freundliche Überlassung des Themas und für die vielfältige Unterstützung während der Arbeit sage ich Herrn Professor Dr. W. Hartenbach meinen herzlichen Dank.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
I. Theoretischer Teil	2
A) Die C-17-Ketosteroide:	2
1) Die Bildungsstätten der 17-KS, Ihre Nomenklatur und chemische Struktur	2
2) Die Produkte der Nebennierenrinde, ihre Biosynthese und Abbau zu harnpflichtigen C-17-Steroiden	3
3) Strukturelle Verwandtschaft zwischen Rinden-Testes-Harnsteroiden	7
4) Die physiologische 17-Ketosteroidausscheidung im Harn	7
5) Die Wirkung der Androgene auf den Eiweiß-Wasser- und Elektrolythaushalt	9
6) Androgene und Mammakarzinom	10
7) Die physiologische Ausschüttung von ACTH und ihre Regelung	11
8) Die physiologische Reaktion auf einen Stress und seine Anwendbarkeit zur 17-KS-Bestimmung	12
9) Die 17-Ketosteroidausscheidung bei verschiedenen Erkrankungen nach ACTH-Stress	13
B) Milz und Milzexstirpation:	15
1) Historischer Rückblick auf die Splenektomie	15
2) Die physiologische Funktion der Milz	15
3) Die Milz als Hormonproduzent und ihre Bedeutung im reticuloendothelialen System	16
4) Milz und Tumor	18
5) Indikationen zur Splenektomie	18
II. Eigene Untersuchungen	22
1) Die Problemstellung	22
2) Zur angewandten Methode der 17-Ketosteroid-Bestimmung	23

Seite

3) Einteilung des Patientengutes und die Untersuchungsergebnisse 25
4) Die Diagramme
5) Diskussion der Tabellen: 35
   a) Beurteilung der einzelnen Tabellen 35
   b) Gesamtbeurteilung der Tabellen 37
6) Zusammenfassung 4o
   Literaturverzeichnis 42
   Lebenslauf 5o

Einleitung

Die Milz ist ein Organ, das bezüglich seiner physiologischen Funktion, seiner Stellung im Retikuloendothelialen System, seiner Wirkung auf die Hypophysen-Nebennierenrindenachse noch viele Rätsel aufgibt. Erfolg wie Mißerfolg bei der Splenektomie machen nur zu deutlich, welch wichtige Funktion die Milz im Organismus zu erfüllen hat. Es wäre ein großer Fortschritt für die Medizin allgemein, insbesonders aber für die Chirurgie, wenn man klare Richtlinien für die Entscheidung schaffen könnte, wann eine Milzentfernung einen therapeutischen Erfolg verspricht und wann nicht.

Diese Arbeit soll ein Beitrag zur Lösung des Milzproblems und ein Wegweiser sein zur Frage der Splenektomie.

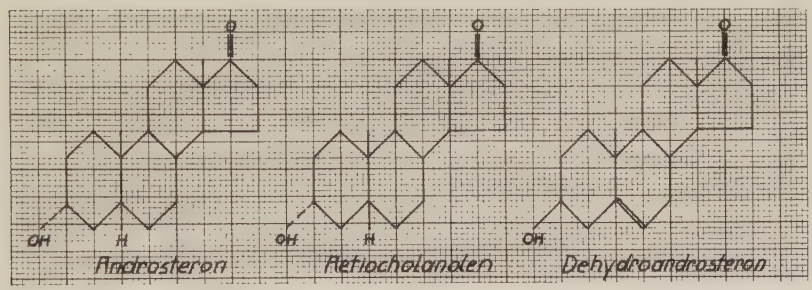
I. Theoretischer Teil

A 1) Die Bildungsstätten der 17-Ketosteroide, ihre Nomenklatur und chemische Struktur

Die im Harn ausgeschiedenen 17-KS bestehen nach neuesten Erkenntnissen zu etwa 15% aus Abbauprodukten der Glukocorticoide. Die übrigen androgenen Substanzen stammen beim Mann zu einem Drittel aus dem Hoden und zu zwei Drittel aus der Nebennierenrinde, bei der Frau nur aus der NNR (1). Man vermutet jedoch bei ihr eine Beteiligung des Ovars. Anfangs glaubte man, entsprechend der androgenen Eigenschaft des isolierten Androsterons, in den 17-KS in erster Linie Derivate von Keimdrüsenhormonen zu sehen. Dingemanse (2) nimmt vor allem Testosteron als Ausgangssubstanz für den Umbau zu 17-KS an. Um die Beteiligung der NNR an der 17-KS-Ausscheidung zu beweisen, spritzten W.W. Engström und Mitarbeitern (3) bei 21 gesunden Männern Testosteronpropionat intramuskulär ein. Zuvor wurde der 24-Stundenurin auf den 17-KS-Gehalt geprüft. Nach der Injektion werden die 17-KS an zwei folgenden Tagen bestimmt. In diesen beiden Tagen konnten nur 35% des injizierten Testosteron als 17-KS gefunden werden, der Rest wird nach A. Schneider (4) durch die Leber ausgeschieden. W.Zimmermann (5) gibt an androgenen Verbindungen in der NNR an, das 17-Hydroxyprogesteron, Adrenosteron, Androstendion und Androstan-3-11-diol-17-on.

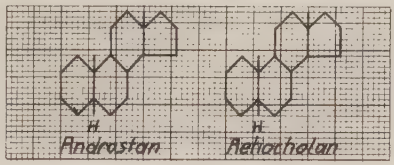
W. Dirscherl (6) veranlaßte der hohe Gehalt des Spermas an Dehydroandrosteron beim Menschen - im Mittel 5,5 mg% gegenüber 0,1 mg% im Harn - anzunehmen, daß Dehydroandrosteron nicht als solches im Hoden vorkommt, sondern Testosteron im Hoden in die Spermien gelangt, das dann bei der Reifung im Nebenhoden zu Androgen reduziert wird. Bis jetzt konnten nur 3 17-KS aus der NNR isoliert werden (7).

Als die Hauptvertreter der neutralen 17-KS nennt Paaby (8)



Butenandt isolierte aus dem Harn eines der ersten sogenannten Sexualhormone, die zu den 17-KS gehören, das Androsteron (9).

Die im Harn vorkommenden Steroide besitzen vielfach das Grundgerüst des Androstans und des Aetiocholans. Der Unterschied zwischen den beiden Molekülen kommt in der räumlichen Anordnung des H-Atoms an C-5 zum Ausdruck. Bringt man nun eine Ketogruppe an C-17 und gleichzeitig eine OH-Gruppe an C-3 an, so bekommt man das Aetiocholan-3-alpha-ol-17-on. Dieses ist eines der im Harn am häufigsten auftretenden 17-KS.



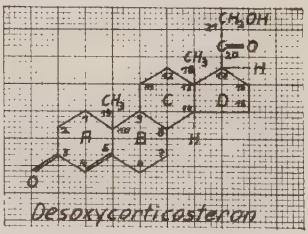
Es ist heute weitgehend gesichert, daß sowohl die NNR und die männlichen Gonaden - man nennt auch die Ovarien - die Hauptlieferanten der Steroidhormone sind, die als chemisch definierte C-17-KS im Harn gefunden werden. Daher ist es unerläßlich, auch die Hormonprodukte der NNR zu besprechen (10).

2) <u>Die Produkte der Nebennierenrinde, ihre Biosynthese und Abbau zu harnpflichtigen C-17-Steroiden.</u>

Die Arbeitsgruppen um E.C.Kendall, T.Reichstein und O.Wintersteiner isolierten aus NNR-Extrakten 28 Steroide und klärten deren Struktur auf. Bis heute sind uns 42 verschiedene kristalline Stoffe bekannt, die chemisch der Gruppe der Steroide angehören. Da sie fast alle charakteristisch sind für

die NNR, bezeichnet man sie auch als Corticoide oder Corticosteroide. Von den 42 bis heute bekannten Corticosteroiden sind nur 7 aktiv. Das sind: Hydrocortison, Cortison, Corticosteron - das erste aus der NNR isolierte Hormon - 11-Dehydrocorticosteron, 17-alpha-Hydroxycortexon, Cortexon und Aldosteron. Bisher jedoch haben nur 3 von den 7-Aktiv-Steroiden eine gesicherte Bedeutung für die endokrin gesteuerten Funktionen, das Hydrocortison, das Corticosteron und das Aldosteron. Diese besitzen die sogenannte "Cortin-Aktivität", das heißt, daß adrenalektomierte Tiere nur leben können, wenn ihnen diese Aktiv-Steroide zugeführt werden. Die verbleibenden Corticosteroide sind inaktiv oder konnten in ihrer Wirkung bisher noch nicht erkannt werden. Alle 42 isolierten Steroide haben das Grundskelett des Sterangerüstes, ein doppelt gebundenes Sauerstoffatom an C-3, eine Doppelbindung zwischen C-4 und C-5 und eine Seitenkette am Kohlenstoffatom 17. Die Seitenkette besteht aus 2 C-Atomen, von denen das zweite eine primäre Alkoholgruppe und das erste wieder ein doppelt gebundenes O-Atom trägt (11-14).

Die einzelnen physiologisch wirksamen Rindensteroide unterscheiden sich nur - ausgenommen die androgenen und östrogenen Substanzen - durch das Vorhandensein oder Fehlen von Oxo- und Oxygruppen am C-Atom 11 und von Oxygruppen am C-Atom 17. Ausnahme macht nur das Androsteran mit seiner Methylgruppe an C-13 (15). Die einfachste Verbindung der 7-Aktiv-Steroiden ist das Desoxycorticosteron.



So verwandt die chemische Struktur der Aktiv-Steroide ist, in ihrer biologischen Wirkung bestehen erhebliche quantitative und qualitative Unterschiede. Zwei Wirkungskomponenten sind hier vor allem zu nennen:

a. Eine direkte Wirkung besonders von Aldosteron, Cortexon und Corticosteron auf den Mineralstoffwechsel und die Nierenfunktion. Das sind die sogenannten "Mineralocorticoide".

b. Eine komplexe Wirkung auf den organischen Stoffwechsel - Kohlehydratstoffwechsel, Proteinstoffwechsel, Bindegewebe, Knochengrundsubstanz und die Zellstruktur. Man nennt diese Hydrocortison, Hydroxycortexon, 11-Dehydrocorticosteron und Cortison die "Glukocorticoide" (16).

Die verschiedenen Corticoide entstehen in drei abgrenzbaren Zonen der NNR.

a. Die Mineralocorticoide in der zona glomerulosa der NNR.
b. Die Glukocorticoide in der zona fasciculata der NNR.
c. Das Androgen in der zona reticularis der NNR.

Ausgangsmaterial für die Biosynthese scheint nach den neuesten Ergebnissen mit der Isotopentechnik Essigsäure zu sein, die als aktive Essigsäure, das heißt als Acetylderivat des Coenzyms A, verwendet wird und aus dem Abbau der Fettsäuren und der Brenztraubensäure reichlich vorhanden ist. Über die Zwischenstufen Isopren-Squalen wird durch Zyklisierung die aktive Essigsäure in Cholesterin überführt. Ebenso spielen in der Leber die enzymatisch gesteuerten Stoffwechselprozesse eine wesentliche Rolle, wobei wiederum Squalen in Cholesterin umgewandelt wird. Der weitere Weg geht dann von Cholesterin über Pregnenolon-Progesteron-Corticosteron und Oxycorticosteron (17,18). J.Abelin (19), K.Felix (13), Pirani (20), W.Zimmermann (21) konnten experimentell nachweisen, daß bei ACTH-Infusionen die NNR an Cholesterin verarmt. Ebenso nach ausgedehnten Belastungen. Der schon bekannte Lipoidschwund in der NNR bei einem Stress fand damit in der vermehrten Bildung von Rindenhormonen, die mit einer Verminderung des Cholesterindepots einhergeht, seine Erklärung. W.Zimmermann (22) bezeichnet die NNR als das vitamin-C-reichste Organ und das zweitreichste an Cholesterin. Gleichfalls besteht eine Beziehung zwischen dem Cholesterinreichtum der NNR und dem Glykogenspeichervermögen der Leber.

Sehr wichtig ist der Einfluß des ACTH auf den Abbau der Seitenkette am Cholesterinmolekül und damit für die Bildung von 21-C-Steroiden. Das ACTH aber katalysiert den Aufbau der Steroidhormone in der NNR nur bis zum Pregnenolon. Die weitere Synthese wird vom Intensitätsgrad des Intermediärstoffwechsels der NNR bestimmt.

T.Reichstein (14) wirft die Frage auf, ob alle diese so verschiedenen Rindenhormone getrennt voneinander durch die NNR synthetisiert werden können, oder ob manche der isolierten Verbindungen nur intermediäre Metaboliten sind (23).

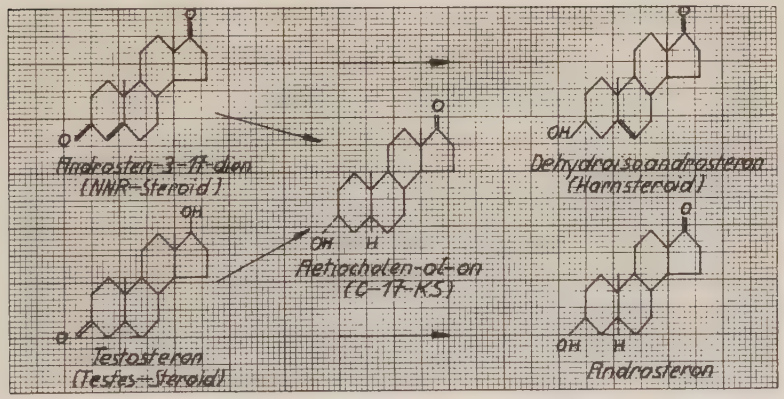
Die von den "tropen" Hormonen des Hypophysenvorderlappens angeregte NNR gibt nun ihrerseits Hormone in die Blutbahn ab. Die Corticoide werden zu 100% im Blut an Eiweiß gebunden. Es erfolgt eine selektive Bindung an ein Glukoprotein der alpha-Globulinfraktion. W.H.Daughaday (24) nennt dieses Protein das "corticosteroid binding globulin". An Albumine sind die Corticosteroide locker gebunden. Normales Plasma hat folglich eine starke Bindungsfähigkeit. Bei schwerer Dysproteinämie der Leberkrankheiten und fortgeschrittener maligner Prozesse nimmt diese Bindungsfähigkeit ab.

Die in die Blutbahn abgegebenen Hormone verändern sich schnell durch die Fermentsysteme der Gewebe und zwar einmal durch Reduktion der C-3-Ketongruppierung, dann durch oxydativen Abbau der C-17-Seitenkette unter Bildung von C-19-Steroiden. An C-17 wird eine Ketogruppe gebildet. Man nennt diese dann Harnmetaboliten. Diese werden in der Leber mit Schwefelsäure oder Glukoronsäure verestert und dadurch wasserlöslich und dadurch biologisch inaktiv gemacht (25). D.Amelung (26) fand in Ratten- und Schweinelebern ein Enzym, das Corticon in Compound F umwandelt. Dieses Enzymsystem ist an die geformten Zellbestandteile gebunden, vorwiegend an die Mikrosomen. Die Metaboliten gelangen auf dem Blutwege zur Niere und werden durch die Tubuli ausgeschieden (27-28). Auch die Niere selbst ist an

der Inaktivierung der Androgene beteiligt, indem sie an C-3 angreift. Aber nur 1% der Gesamtsteroide erscheinen als 17-KS im Harn (30).

3) Strukturelle Verwandtschaft zwischen Rinden-Testes-Harnsteroiden.

Folgendes Schema soll nach Sartorius (23) die strukturelle Verwandtschaft zwischen einigen Rinden-Testes und Harnsteroiden zeigen.



4) Die physiologische 17-Ketosteroidausscheidung im Harn.

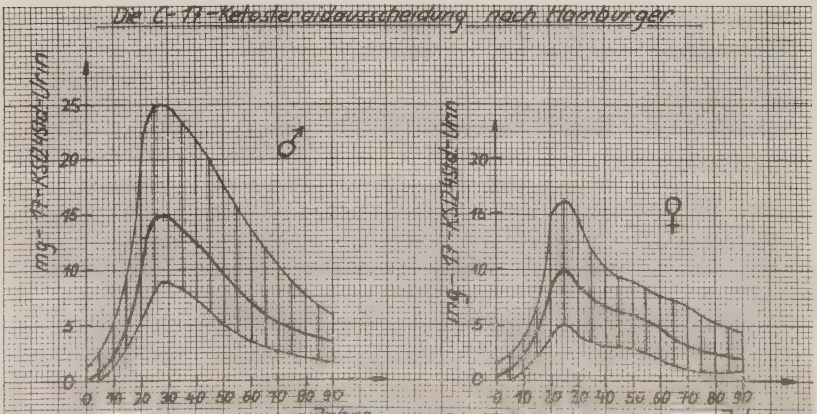
Die Größenangaben über die 17-KS-Ausscheidung schwanken erheblich. Die Schwankungsbreiten sind natürlich abhängig von der angewandten Methode der Untersuchung. So fand W. Zimmermann (31) im 24-Stundenurin normaler und gesunder Männer 17-KS-Werte zwischen 1 bis 30 mg. Den Mittelwert errechnete er mit 11, bei Frauen von 7 mg, die Streuung liegt zwischen 1 bis 20 mg.

T.Reichstein (14) fand an 4 männlichen und 6 weiblichen Gesunden eine Ausscheidungsmenge, die zwischen 6-14 mg pro die lag. Er konnte keine wesentlichen Unterschiede der 17-KS-Produktion bei Mann und Frau feststellen. Dabei dürfte sogleich einzuwenden sein, daß die Zahl der

Untersuchungen zu gering ist, um eine sichere Aussage machen zu können.

Die 17-KS-Ausscheidung verändert sich nicht nur von Tag zu Tag, sondern selbst zu verschiedenen Tageszeiten und kann abhängig sein von Wettereinflüssen und Klimaveränderungen. Im Einzelfall ist es daher chemisch nicht möglich zu analysieren, ob die vorgelegte Harnprobe von einem Mann oder von einer Frau stammt. Beim Gesunden konnte G.Bodechtel und H.Wild (32) eine durchschnittliche 17-KS-Ausscheidung beim Mann von 15-20 mg, bei der Frau von 10-13 mg feststellen. Mit Sicherheit kann man sagen, daß die Ausscheidungswerte beim männlichen Individuum im Durchschnitt etwa ein Drittel über den Werten gleichaltriger Frauen liegen (33-35).

Da die 17-KS-Ausscheidung von Individuum zu Individuum so schwankt, muß man auch die Normalwerte und ihre Streuung in Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht genau wissen, um Abweichungen von der Norm beurteilen zu können. Die 17-KS-Ausscheidung steigt oder fällt entsprechend dem Alter und der körperlichen Entwicklung unter physiologischen Bedingungen. Im Alter von 1-5 Jahren liegen die Werte sehr niedrig. Langsam steigen sie, bis sie ihr Maximum bei etwa 25 Jahren erreicht haben. Mit Schwankungen bleiben sie auf dieser Höhe bis zum 40. Lebensjahr. Danach fallen sie langsam ab. Eine besonders anschauliche Kurve liefert uns dazu Hamburger (36). Auch zeigt es sich, daß die Mittelwertkurve der Männer steiler ansteigt als bei den Frauen.



K.D.Voigt (37) liefert uns eine ähnliche Kurve der 17-KS-Ausscheidung nach Alter und Geschlecht.

Dazu folgendes Untersuchungsergebnis von Bayer (38). Er bestimmte bei 32 Versuchspersonen die 17-KS-Ausscheidung und setzte sie in Beziehung zum Syndrom Hirsutismus, Vermännlichung der Körperform und menstruelle Störungen. Je öfters diese Symptome gleichzeitig auftraten und je ausgeprägter sie waren, desto höher waren auch die 17-KS-Werte. Zu Abweichungen der normalen 17-KS-Ausscheidung kann es kommen durch Änderung der Drüsenproduktion, des Umsetzens an Hormonen, der Leberfunktion, der Nierenfunktion (39).

5) Die Wirkung der Androgene auf den Eiweiß-Wasser- und Elektrolythaushalt.

Die regelmäßige und in der physiologischen Streuungsbreite gehaltene Androgenausscheidung ist für die Zellfunktion des Organismus von größter Bedeutung. Einmal haben sie eine proteinanabole Wirkung auf den Eiweißaufbau in der Zelle. Dann sind sie verantwortlich für die Zunahme der Interzellularsubstanzen, hemmen den aktiven Stoffwechsel, erhöhen die Speicherungsfähigkeit für Glykogen und Mineralsalze und retinieren hauptsächlich Stickstoff. Beispiele dafür sind das Wachstum des Hahnenkamms und die Zunahme der Knorpel- und Knochengrundsubstanz durch Androgengaben. Die extragenitale Hormonwirkung der Androgene läßt sich an Hypogenitalen und Kastraten gut studieren. Die Kastraten haben meistens eine negative Eiweißbilanz, Knochensystem und Muskulatur atrophieren, Fett wird vermehrt angesetzt. Außerdem wirken die Androgene katatonisch auf das Gefäßsystem, also hyperämisierend (40,41).

E.Voss (42) injizierte Ratten Methylandrostendiol. An der Gewichtszunahme des levator ani der Ratten konnte er die proteinanabole Wirkung der Androgene nachweisen. Die Androgene stehen auch im Gegensatz zu den Glukocorticoiden, die eine proteinkatabole Wirkung auf den Eiweißstoffwech-

sel ausüben. Dies ist allein schon dadurch nachweisbar, daß die N-Ausscheidung nach Gaben von NNR-Extrakten oder ACTH stark vermehrt ist. Gleichfalls besteht auch ein Antagonismus zwischen Androgenen und Glukocorticoiden in ihrer Wirkung auf das Wachstum.

Obwohl die Androgene nicht diuretisch wirken, sondern eher wasserretinierend, verursachen sie dennoch eine Nierenhypertrophie. Die Serumelektrolyte bleiben unbeeinflußt, geringe Reaktionen werden angenommen. Außerdem haben sie Einfluß auf die Knochenproliferation und die Regulation des Blutkalziums (43).

Zusammenfassend kann man sagen, daß die in der NNR androgen wirkenden Corticoide, wie Adrenosteron, physiologisch die Proteinsynthese, das Gewebswachstum, die Entwicklung der Schamhaare, die Maskulinisation fördern. Bei Überfunktion bewirken sie jedoch bei Frauen Maskulinisation, bei Männern Frühreife, Virilismus, verhinderte Keimdrüsenfunktion, Hirsutismus, Akne, erhöhte 17-KS-Ausscheidung. Bei Unterfunktion verursachen sie Impotenz, Scham- und Achselhaarverlust, Abmagerung, Asthenie, verminderte 17-KS-Ausscheidung (44).

6) Androgene und Mammakarzinom.

Sowohl durch die Ovarektomie, wie durch die indirekte Ausschaltung noch funktionierender Ovarien durch Androgengaben wird der sehr ungünstige Einfluß der Oestrogene auf das Mammakarzinom ausgeschaltet. Besonders gute Erfolge erzielte man durch Androgengaben - es besteht nämlich ein echter Antagonismus der Androgene an den peripheren Angriffspunkten der Oestrogene - da sie den Eiweißstoffwechsel steigern und die Knochen- und Bindegewebsbildung günstig beeinflussen. In bestimmten hormonal abhängigen Fällen wurde durch Entfernung der NNR eine tiefgehende Regression des Brustkrebses erreicht, da die NNR genügend wachstumsfördernde Steroide erzeugt, die

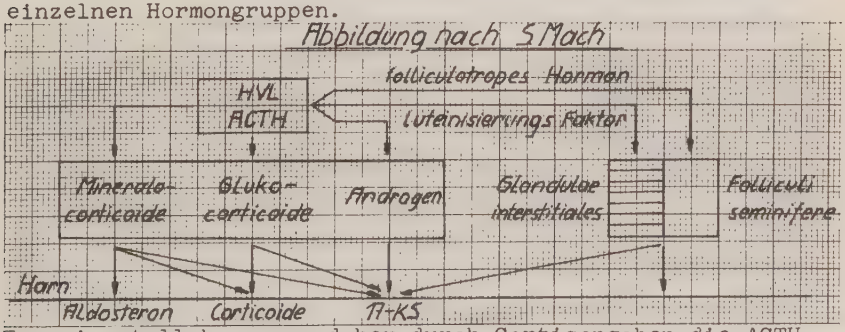
den Brustkrebs stark fördern (45-47).

7) Die physiologische Ausschüttung von ACTH und ihre Regelung.

Die in der Blutbahn kreisenden corticoiden Hormone der peripheren Drüsen haben einen regulierenden Einfluß auf die glandotropen Hormone des HVL. Man darf annehmen, daß in den Zentren der Hormonregulation chemische Rezeptoren vorhanden sind, die auf den chemischen Reiz des "aktuellen Hormonspiegels" hin eine Anregung der eigenen Hormonproduktion verursachen. Z.B., nimmt die Konzentration der Rindenhormone ab, so wird die Hypophyse zur erhöhten Sekretion angeregt. Umgekehrt bremst die Produktion des corticotropen Hormons den Überschuß an Rindenhormonen. Diese Selbstregulation der Sekretion durch die entstehenden Produkte nennt man "Rückkoppelung", d.h. die Hormonkonzentration kann automatisch innerhalb gewisser Grenzen gehalten werden (48,28,49).

Gebildet wird das die NNR stimulierende ACTH wahrscheinlich in den acidophilen Zellen der Hypophyse (50).

Ein von S.Mach (51) aufgestelltes Schema verdeutlicht die Steuerung der NNR durch ACTH und seine Wirkung auf die einzelnen Hormongruppen.



Experimentell kann man daher durch Cortisongaben die ACTH-sekretion bremsen, dabei kommt es zunächst zu einer NNR-

Insuffizient, dann zur Atrophie der NNR. Bei Ausfall des HVL (Tumor, Insuffizienz oder Ektomie des HVL) atrophiert ebenfalls die NNR. Eine Belastung des Organismus hat immer eine Mehrausscheidung von ACTH zur Folge, das einerseits dann die NNR zu vermehrter Hormonproduktion stimuliert. Bei Testesinsuffizienz, bei Eunuchoiden oder hypophysären Zwergwuchsformen erfolgt nach Testosteron eine Mehrleistung der Rinde. Das Androgen hat aber keinen direkten Einfluß auf die NNR, sondern die Stimulierung geht über den HVL-ACTH-NNR. O.Weller berichtet von einem Jungen mit 19 Jahren, der während der Pubertät an einem Craniopharyngiom erkrankte, wodurch die gonadotrope und adrenocorticotrope Hormonproduktion ausfiel. Verabreichte Testosterongaben hatten einen guten anabolischen Effekt, die auf 2,4 mg erniedrigten 17-KS wurden nicht erhöht (52).

8) Die physiologische Reaktion auf einen Stress und seine Anwendbarkeit zur 17-KS-Bestimmung.

Der Hormonspiegel im Blut ist von der allgemeinen Reaktionslage des Körpers abhängig. Jede körperliche und seelische Erregung scheint die NNR zu beeinflussen. Muß sich die NNR einer erhöhten Belastung anpassen und ist damit zu gesteigerter Tätigkeit gezwungen, so nimmt die Ausscheidung harnpflichtiger Hormone, wie die der 17-KS und der Corticoiden gut meßbar zu (53). H.Selye (54) war es vor allem, der die Bedeutung der NNR für den Organismus erkannte. Er konnte zeigen, daß Einwirkungen, wie Kälte, Wärme, Hitze, körperliche Belastung, Infektion, Traumen, Operationen für den Körper Stressoren sind. Um sich ein Bild von der Größe eines solchen Stressors machen zu können, folgendes Beispiel: D.Groß und H.Hintze (55) brachten 1% Lobelin direkt auf die hintere Pharynxwand in unmittelbare Nähe des Ggl. Pterygopalatinum unter scharfem Druck mittels eines Kokainzerstäubers. Jedesmal wurde ein seitengleicher Tränenreflex ausgelöst. An zwei Tagen vor, am

Spraytag und an zwei Tagen nach dem Spray wurde die 17-KS-Ausscheidung untersucht. Vergleicht man die mittleren Ausgangswerte mit der Ausschüttung am Spraytag, so war diese um 46,9% gegenüber dem Tagesdurchschnitt erhöht.

Die Summe der morphologisch und funktionell wohl charakterisierten unspezifischen Reaktionen des Organismus auf einen Stress irgendwelcher Art, stellt das "allgemeine Adaptionssyndrom" dar mit der Trias: Alarmreaktion-Resistenzstadium-Erschöpfungsstadium.

Diese Erkenntnisse über die Reaktion des Organismus auf einen Stress bieten dem Kliniker die Möglichkeit, durch einen ACTH-Infusionsstress komplizierte Fehlsteuerungen der inneren Sekretion festzustellen (28) und geben ihm einen Einblick in die Funktionsbreite der NNR (56-58,37). Ziel der Belastung ist es immer, einen maximal stimulierenden Reiz auf die NNR auszuüben, um ihre Funktionskapazität zu prüfen. Dabei hat sich die 17-KS-Bestimmung im Harn sowohl ohne, als erst recht nach Belastung mit ACTH, als ein gutes Maß für den Funktionszustand der NNR erwiesen (59,21,60).

9) Die 17-KS-Ausscheidung bei verschiedenen Erkrankungen nach ACTH.

W.Hartenbach (60-62) stellte in seinen Untersuchungen über das Reaktionsvermögen des Organismus vor und nach Belastung durch ACTH oder Operation fest, daß die hormonelle Reaktionslage eines Menschen mit ausreichendem Leistungsvermögen eine gewisse Norm zeigt. Dabei treten zwei grundsätzliche Abweichungen auf, die physiologischer Natur sind. Die Reizschwelle kann erhöht sein oder erniedrigt. W.Hartenbach zieht daraus den Schluß, daß sämtliche Entgleisungen ins Pathologische bei mangelhaftem Leistungsvermögen von diesen beiden Varianten ausgehen mit gleichzeitiger Funktionsstörung anderer Zellsysteme.

Dabei tritt entweder eine Sekretionserhöhung oder -minderung der NNR ein, begleitet von Störungen der Serumstabilität und Dysproteinämie. So gibt die 17-KS-Untersuchung nicht nur Aufschluß über den Funktionszustand der NNR, sondern ist von großer diagnostischer Bedeutung für die Beurteilung der Gesamtvitalitätslage des Patienten; z.B. setzen schwere Allgemeinerkrankungen, wie Unterernährung, Störung der Leberfunktion und Cirrhose die Ausscheidung der 17-KS stark herab.

Übernormale Werte werden gelegentlich bei adipösen Patienten, sowie bei Patienten mit Bronchialkarzinom und ankylosierender Spondylitis gefunden, ebenso bei Hyperplasie der NNR, Hodentumoren, Ovarialtumoren, Hypophysenstörungen. Bei Insuffizienz der NNR (Addison) und Hypofunktion des HVL (Simmond) ist die Ausscheidung von 17-KS sehr herabgesetzt (63-67). So konnte W.Hartenbach feststellen, daß sich Karzinomkranke fast regelmäßig von einem Nichtkarzinomkranken unterschieden. C.Y.Chou (68) beobachtete bei 50 Kranken eine niedrigere 17-KS-Ausscheidung im Urin als bei Gesunden, und dies umso ausgeprägter, je länger die Krankheitsdauer und je stärker die Auszehrung war. Die NNR zeigt abnorme Funktionsschwankungen mit einer übermäßigen Sekretion unter Bevorzugung der eiweißabbauenden Hormone.

B. Milz und Milzexstirpation.

1) Historischer Rückblick auf die Splenektomie.

Lord Moynihan of Leeds berichtet in seinem "Removal of the spleen" ausführlich über die historische Entwicklung und Bedeutung der Splenektomie. Als die ersten Autoren, die über die Milz berichten, nennt er Aristoteles, Erasistratos und Galen. Sie waren sich darüber einig, daß der Milz keine Bedeutung für das Leben des Menschen zukommt und deshalb gegen eine Splenektomie nichts einzuwenden sei. So schreibt C.Plinius, daß sich Berufsläufer häufig die Milz entfernen ließen, um ihre Profession besser ausüben zu können. Der Bericht von Fioravanti 1569 soll das erste sichere Zeugnis einer Milzexstirpation sein. In seiner historischen Schilderung folgen Malpighi 1669 und Clark 1676, die nach Unterbindung der Milzgefäße eine Milzatrophie und Leberhypertrophie beobachteten. Vulpius gibt den ersten zusammenhängenden Bericht über die bis dahin gemachten Erfahrungen bei der Splenektomie, und zwar in vier Punkten.

1. Vorübergehende Verminderung der roten und Zunahme der weißen Blutkörper.
2. Ausbleiben einer Hypertrophie der Thyreoidea.
3. Erhöhte Aktivität der Lymphdrüsen und des Knochenmarks.
4. Verminderte Regenerationsfähigkeit.

2) Die physiologische Funktion der Milz.

Obwohl die Anatomie der Milz, wie Form, Farbe, Größe und Bau gut bekannt sind, kennt man ihre Aufgabe als Gefäßsystem noch keineswegs. Einmal wird ein geschlossenes Gefäßsystem angenommen, dann wieder ein offenes.

Schließlich soll die Umschaltung von einem geschlossenen in ein offenes System bestehen, da sich die Gefäßendothelien von einer epithelial geschlossenen in eine netz-

artig-retikuläre Form umwandeln (70). Einer der besten Milzkenner, von Herrath, spricht von einem rhythmisch arbeitenden System, wobei die Kapillaren direkt in den Sinus führen und das Blut sich nach Sauerstoffabgabe im venösen Sinus wieder sammelt (71). Auch hat die Milz die (unglaubliche) Fähigkeit, die embryonale Blutbildung von neuem aufzunehmen. Man entfernte die Milz und pflanzte ein kleines Stück Milzgewebe wieder ein. Die Milz regenerierte sich vollständig mit allen ihren Strukturen und machte gemäß ihrer Ontogenese auch die Funktion als embryonales Blutbildungszentrum durch (72).

Die Physiologie der Milz ist ebenfalls noch nicht völlig geklärt. Zweifellos ist sie ein wichtiges Glied im RES-System, als Blutspeicher, in der Blutmauserung (73), im Abbau der abgestorbenen roten Blutkörperchen, als Regulator der Blutzusammensetzung, als markdepressorischer Einfluß auf alle drei Marksysteme, nämlich der Bildung von Erythrozyten, Leukozyten und Thrombozyten, als Speicherorgan für Antikörper und möglicherweise als Hormonproduzent (74).

3) Die Milz als Hormonproduzent und ihre Bedeutung im RES-System.

H. Rein (75) konnte im Experiment folgendes nachweisen: Er reizte einen kleinen Venenast einer unter Sauerstoffmangel stehenden Milz. Hierbei gab die Milz einen Stoff an die Leber ab, der diese in die Lage versetzte, ein Kreislaufversagen abzuwehren. Dieser in der Wirkung dem Strophantin sehr ähnliche Stoff nennt sich Hypoxylienin. Eine weitere Entdeckung machte Schliephake (76), indem er feststellte, daß durch die Milzexstirpation die Wirkung der Thyreodektomie zum größten Teil aufgehoben wird. Injiziert er Milzstoffe, so wird die Milzexstirpation in ihrer Wirkung aufgehoben. Er folgert daraus, daß die Milz in gleicher Weise vagotrop wirkt, wie die Schilddrüse

sympatikotrop. Bei einer anderen Versuchsreihe injizierte er Prosplen, ein Milzextrakt, und maß die Säurewerte des Magens. So erhöhte Prosplen die subaziden Säurewerte, perazide senkte es und normale beeinflußte es nicht. G. Ungar (77) berichtet ebenfalls über die humorale Wirkung seiner von ihm aus Milzextrakten gewonnenen Splenine A. und B. H.Haussler (78) nimmt eine enge Beziehung zwischen der Milz, dem Hypophysenvorderlappen und der Nebennierenrinde an. So erzielte er bei Kranken mit rheumatischer Arthritis nach Splenektomie Erfolge, die denen einer Cortison- oder ACTH-Behandlung entsprachen. L.Heilmeyer (79) bezeichnet die Milz als ein Regulationsmechanismus auf hormonaler Basis. Schon lange kennt man die Regulationsstörungen auf dem Gebiet der roten Blutbildung bei Splenektomie, wobei entweder eine Über- oder eine Unterproduktion, bei der Leukopoese immer eine Überproduktion folgte. Ebenso ändert sich das Blutbild bei einer Erkrankung der Milz und bei Vergrößerung. Jedoch ist eine Reindarstellung eines Milzhormons noch nicht gelungen.

Die große Aufgabe der Milz im RES-System des Organismus ist schon lange bekannt, besonders die zahlreichen Stoffwechsel- und Immunisierungsvorgänge. Burkhardt schreibt über Versuche an der Milzvene. Es fanden sich hier zwölfmal soviel Lymphozyten wie im Arterienblut. W.H.Kaliafero und G.Wildführ (80) bewiesen experimentell, daß nach Splenektomie bei Kaninchen eine enorme Verminderung der Antikörper zu sehen ist. Auch Heilmeyer (81) stellt immer wieder fest, daß die Milz ein Hauptorgan der Antikörperbildung ist.

Wenn man nun die Milz, die einen großen Teil des RES darstellt, herausnimmt, so erfährt der Organismus eine empfindliche Schwächung seiner Abwehrlage, die wohl vorübergehend bis zur Kompensation durch das übrige RES eine nicht zu unterschätzende Gefahr darstellt.

4.) Milz und Tumor.

Allgemein wird berichtet, daß metastatische Geschwülste in der Milz sehr selten sind. A.H.Roffo (82) zeigte an tumortragenden Ratten, daß deren Blut bei gesunden Ratten eine Milzhyperplasie hervorruft, die gekennzeichnet ist durch zahlreiche Megakaryozyten und durch eine hyperplastische weiße Pulpa. So hält A.Hittmair (83) die Milz für ein antikarzinomatöses Organ, da nur äußerst selten maligne Tumoren und selten Metastasen sich darin bilden. H.Hoepke (84) nimmt eine direkte Beziehung zwischen Tumor und Milzreaktion an, und zwar eine spezifische Antikörperbildung gegen Tumoren durch Lymphozyten.

E.Schliephake (76) hält die Milz für eines der wesentlichen Organe für die Krankheitsabwehr. Er konnte nachweisen, daß nach Injektionen von 2ccm Prosplen der phagozytische Index im Serum um 50% zunahm. Damit hätten die Wirkstoffe der Milz eine wichtige Funktion für die natürlichen Immunitätsvorgänge. E.Lauda (85) wies sogar nach, daß bei entmilzten und damit des spezifischen antiplastischen Schutzes beraubten Ratten die Zahl normaler Mitosen im Tumor von 8 auf 50% anstieg. Sehr interessant ist auch in diesem Zusammenhang ein Experiment von H.G. Iversen (86). Er berichtet von 47 Mammakarzinomfällen, 32 davon wurden mit Corticosteroiden behandelt. Unter diesen 32 bekamen 8 Milzmetastasen, während die 15 nicht behandelten keine Metastasen erkennen ließen. Er vermutet, daß die katabolische Wirkung des Hormons verantwortlich ist für die Metastasenbildung in der Milz. Weiterhin diskutiert er auch die Bedeutung der Antikörper, die nachweislich in ihrer Wirksamkeit durch Cortison herabgesetzt werden.

5) Indikationen zur Splenektomie.

Es drängt sich nun die schwerwiegende Frage auf, wann man eine Milz entfernen darf. E.Lauda (87) hat drei allgemeine Prinzipien aufgestellt, die der Indikation einer Milz-

entfernung zugrunde liegen.

a. "Die Milz ist kein lebenswichtiges Organ. Sie kann daher exstirpiert werden, wenn sie sich krankmachend manifestiert".

b. "Die Milz ist eine Drüse mit innerer Sekretion, deren Hormone sich in das Regulationssystem der übrigen inkretorischen Drüsen einfügen".

c. "Wenn es einen Hypersplenismus im Sinne eines krankmachenden Exzesses einer normalen Milzfunktion gibt, so kann, darf, muß die Milz entfernt werden".

Ähnlich äußert sich C.Walter (88), der die Splenektomie dann für indiziert hält, sobald durch sie ein pathologischer Funktionskreis unterbrochen werden kann, in dem sich die Milz als krankmachendes und die Körperfunktion störendes Organ zeigt. Deshalb sind eingehende Anamnese, sorgfältige klinische Untersuchung und korrekte Diagnose die Voraussetzung für den Erfolg einer Milzexstirpation. T.H.Bate (89) und in ähnlicher Weise L.Heilmeyer (81), C.Cassano (90) und S.Moeschlin (91), geben folgende Milzerkrankungen an, die eine Indikation zur Splenektomie rechtfertigen: Die Bantische und Feltysche Krankheit, hämatolytischer Ikterus, Panhämatocytopenie und Neutropenie, die durch die Milz bedingt sind, die thrombopenische Purpura, Milzvenenthrombose, Milzruptur, Cysten, primäre Milztumoren und Abszesse.

Günstig beeinfluß werden folgende Krankheiten: Morbus Gaucher, Malaria, Wandermilz und Bedingungen, unter denen die Milz zusammen mit dem Magen entfernt werden muß. Kontraindikationen für die Splenektomie: Akute Milztumoren bei Infektionskrankheiten - so berichtet H.Schönlebe (92), daß Typhus und Malaria bei splenektomierten Patienten schwer und oft tödlich verliefen.Es scheint der Körper doch keinen vollen Ersatz für die Asplenie zu haben -, Hodgkin, Leukämie, Metastasen, Parasiten, perniziöse Anämie, Polyzytämie und Sichelzellenanämie (93).

A.Hittmaier (94) behauptet, daß die einzigen dauernden Funktionsausfälle die Entkernungsstörung und die Eiseneinbaustörung sind. Alle anderen Funktionen würde das RES mit der Zeit ersetzen. Crosby (95) berichtet, daß die Milz in der Lage ist, ohne Beschädigung der Erythrozyten aus ihnen verschiedenartige Einschlüsse zu entfernen, z.B. Siderinkörperchen, Jollykörperchen, Heinz-Körperchen, auch Plasmodien und Bartonellen. Crosby nennt diese interessante Fähigkeit der Milz die "pitting funktion". H.Kirchmair (96) glaubt, daß es alleinig darauf ankommt, wie weit der Organismus den Verlust der Milz kompensieren kann. Dabei spielen das RES und die Nebenmilzen eine große Rolle (bei Kindern in 25%, bei Erwachsenen in 11% der Fälle, entstehen Nebenmilzen) ebenso Autotransplantate. Auf jeden Fall zieht die Splenektomie eine Anfälligkeit gegenüber endogenen und exogenen Noxen nach sich (97).

Noch vor wenigen Jahren gab es viele Stimmen, die eine Milzexstirpation bei Magenkarzinom befürworteten. So berichtet Nissen (98), daß eine Besserung der Operationsergebnisse bei den Tumoren, besonders eindrucksvoll durch die Totalexstirpation des Magens eintritt. Wegen der Tumorinvasion entfernte man bisher bei Totaloperationen neben der Resektion des Magens auch die Milz, Teile des Pankreas, Leber, Colon. Ebenso glaubte K.Nakayama (99), daß eine en bloc Operation (Exstirpation bis zu sieben Organen , Milz immer inbegriffen,)zwar eine Vergrößerung des Eingriffs darstellt, der Organismus aber sich in kurzer Zeit an die neuen Verhältnisse gewöhnt (100).

Nakayama und andere sind nach privaten Mitteilungen an Herrn Professor W.Hartenbach anläßlich des Deutschen Chirurgen-Kongresses 1960 von dieser Auffassung durch Nachuntersuchungen ihrer eigenen splenektomierten Karzinomkranken längst abgekommen.

Es ist auch heute noch schwer, bei den verschiedenen Aussagen und Meinungen eine eindeutige Stellung zur Splenektomie zu nehmen. Faßt man aber alle bis jetzt gemachten

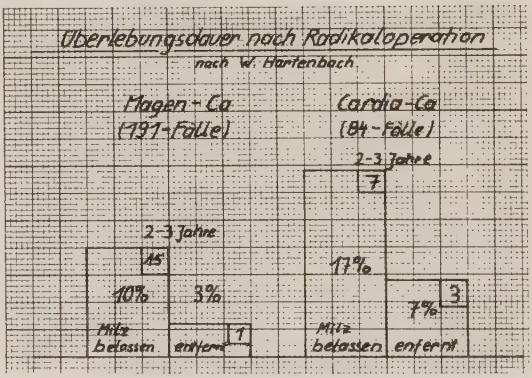
experimentellen Beobachtungen und die dann daraus hervorgegangenen festen und sicheren Erkenntnisse über die Speicher- und Stoffwechselvorgänge der Milz zusammen, muß man doch uneingeschränkt sagen, daß die Milz ein bedeutendes Rad im Räderwerk des funktionellen und endokrinen Geschehens des Organismus ist.

II. Eigene Untersuchungen.

1) Die Problemstellung.

Herr Prof.W.Hartenbach gab anläßlich der 77. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie in München seine Untersuchungsergebnisse des Hormon-Eiweiß- und Elektrolythaushaltes bei 411 Magenkarzinomen (191 Radikaloperationen) und 160 Kardiakarzinomen (84 Radikaloperationen) bekannt. Postoperative Morbidität: Bei gleichzeitiger Milzexstirpation Infektzunahme wie Fieber, Pneumonie, Parotitis, etwa um das Doppelte. (Verminderte Reaktionslage).

Postoperative Letalität: Bei gleichzeitiger Milzexstirpation erheblich höhere Sterblichkeit; von 10% bei Cardia, um das Doppelte bei Gastrektomien.Überlebensdauer: Im 2. und 3.Jahr erhöhte Absterbrate. Kein Splenektomierter lebte nach dem 3. Jahr noch. Dies zeigt, daß sich die Splenektomie ungünstig auf die Abwehr- und Reaktionslage des Krebskranken auswirkt.



Dieser augenfällige Unterschied in der Überlebensdauer von Magenkarzinomkranken mit und ohne Splenektomie veranlaßte nun die folgende Untersuchung der Patienten mit operiertem Magen- oder Kardiakarzinom. Über 50 Patienten wurden in ihrer Vitalitätslage überprüft. Die Patienten kamen jeweils für 5 Tage stationär zur Nachuntersuchung. Zwei Tage lang wurden die Ausgangswerte im Elektrolyt- und Hormonhaushalt des Blutes und des 24/Std.-Urins bestimmt. Am Morgen des 3. Tages bekam der Patient eine ACTH-Infusion (100 i.E. Organon).

Als Lösungsmittel diente Glucose. Dauer der Infusion etwa 4 Stunden. Die Untersuchung des Urins nach ACTH-Infusion wurde an 3 Tagen jeweils am 24/Std.-Urin durchgeführt. Meine Aufgabe war es, zu prüfen, ob ein signifikanter Unterschied in der 17-KS-Ausscheidung zwischen Patienten mit und ohne Splenektomie vor und nach ACTH-Gaben feststellbar ist.

2) Zur angewandten Methode der 17-KS-Bestimmung.

1. Hydrolyse:
   Aus der Gesamturinmenge von 24 Stunden pipettiert man 2 ml Harn in ein Reagenzglas ab. Dazu gibt man 0,3 ml konz. HCL und setzt dieses in ein Glyzerinbad bei 100-110 Grad. Hier verbleibt das Glas 15 Minuten lang.

2. Extraktion und Reinigung.
   Der abgekühlte, hydrolysierte Urin wird aus dem Reagenzglas in einen Schütteltrichter mit 7-8 ccm Äther ausgewaschen. Der Inhalt des Schütteltrichters wird dann etwa 2 Minuten geschüttelt. Der ausgeschüttelte, sich nach unten absetzende Urin wird verworfen und der verbleibende Äther mit 2 ccm bidestilliertem Wasser gereinigt. Auch das sich unten absetzende aqua bidest. wird verworfen, ebenfalls die folgende Reinigung mit 2 ccm 3% NAOH. Dann folgt nochmals Schütteln mit reinem Natriumkarbonat.

3. Abdestillieren:
   Den Äther filtriert man in ein Spitzglas und wäscht mit 8 ccm Äther nach. Hierauf wird es in ein Wasserbad von etwa 35 Grad gestellt, damit der Äther verdampft.

4. Ausfärben:
   Zuerst wird eine 1,25 normale KOH hergestellt; diese muß jedesmal frisch angesetzt und gegen 1,25 normale HCL titriert werden. Von der 1,25 n KOH werden 0,4 ccm in das Spitzglas abpipettiert. Dann folgt 0,2 ccm 2%

Dinitrobenzol. Das Spitzglas verbleibt eine Stunde lang in einem Thermostaten unter Lichtabschluß.

5. Colorimetrische Bestimmung:
Danach verdünnt man mit 3,4 ccm absolutem Alkohol und schüttet das Ganze in eine Küvette von 1 ccm Schichtdicke. Die Küvette kommt in den Beckmannphotometer. Man liest gegen einen Reagenzleerwert, der von Beginn der Farbreaktion an mitläuft, die Farbkonzentration bei einem Absorptionsmaximum von 520 mm ab. Der angezeigte Wert gibt, auf einer Eichkurve nachgelesen, die Gammaprozente. Diese Eichkurve ist mit Dehydroandrosteron angefertigt worden. Die Gammaprozente beziehen sich auf 2 ccm Urin. Jede Bestimmung wird doppelt durchgeführt und dann von zwei Werten der Mittelwert genommen.

Die Untersuchung der 17-KS macht man heute ausschließlich quantitativ mit chemischen Mitteln. Die gebundenen Ketosteroide werden durch die Hydrolyse freigemacht und dann mit organischen Lösungsmitteln extrahiert. Die phenolischen und sauren Verunreinigungen werden durch Zugabe von Alkali und Bikarbonat abgetrennt. Das Lösungsmittel, meistens Äther, wird abgedampft und der Ketosteroidgehalt des Trockenrückstandes colorimetrisch bestimmt (101). Auch A.Ruppert (102) empfiehlt die von W.Zimmermann angewandte Eliminierung störender unspezifischer Chromogene mit Äther und stellt fest, daß die damit gewonnenen 17-KS-Werte physiologisch erheblich niedriger liegen. Aus dem gleichen Grund läßt Zimmermann (103) die Farbreaktion in absolut-alkoholischer Kalilauge stattfinden, damit die reinen ätherlöslichen 17-KS-Farbkomplexe von den nur wasserlöslichen störenden Chromogenen abgetrennt werden.

3) Einteilung des Patientengutes und die Untersuchungsergebnisse.

Die vier folgenden Tabellen enthalten die 17-KS-Ausscheidung vor und nach ACTH-Stress, in gut- und bösartige Krankheiten, und nach Geschlecht geteilt.

1) Magen- und Kardiakarzinom bei Männern in 3 Altersgruppen.

Name A	N.U.	v.ACTH	n.ACTH	n.ACTH	n.ACTH	M.	op.	AZ u.EZ
L.Fr.49	1/2	11,3	16,6	11,1	11,4	+	+	s. red.
M.J. 50		13,7	18,4	17,1	14,1	+	+	ausr.
P.J. 55	1/2	6,7	22,1	-	4,2	ø	+	ausr.
Sp.F.57		7,8	8,6	8,7	-	+	+	gut
Or.J.59	3	8,5	10,0	9,4	8,4	ø	+	red.
Fe.J.60	3	6,5	10,0	5,4	13,4	ø	+	s. red.
H.St.60	-	6,1	9,5	6,8	10,0	+	+	anäm.
St.K.62	-	10,2	16,7	10,4	11,4	ø	+	red.
Ho.H.63	5/6	12,3	10,3	7,5	-	ø	+	red.
K.F. 63	8	5,7	9,4	6,8	10,6	+	ø	s. red.
St.M.64	-	8,8	8,0	12,9	7,3	+	ø	kach.
Ke.O.65	3/4	9,2	7,2	5,2	-	+	ø	kach.
S.J. 65	5	4,0	11,3	6,8	10,6	ø	+	gut
Vö.T.66	12	8,9	12,9	-	-	ø	+	mäßig
Hö.J.67	10	7,7	13	5,5	16,5	ø	+	red.
W.M. 68	-	7,1	13,8	10,3	8,0	ø	+	gut
H.K. 68	8	8,3	12	11,6	7,3	+	ø	kach.
B.A. 69	-	7,1	4,7	12,5	7,5	+	+	red.
A.L. 69	5	8,0	11,4	6,5	12,1	ø	+	mäßig
S.J. 69	12	5,0	9,4	9,0	3,2	ø	+	mäßig

2) Magen- und Kardiakarzinom bei Frauen in 4 Altersgruppen.

Name	A	N.U.	v.ACTH	n.ACTH	n.ACTH	n.ACTH	M	op	AZ u.EZ
Fr.A.	41	4/5	7,3	9,5	6,8	6,3	+	+	red.
Ro.E.	48	15	9,5	13,5	7,0	11,3	+	+	mäßig
B.I.	49	10/11	11,1	17,1	9,3	-	+	+	mäßig
L.M.	53	-	5,0	10,7	10,0	5,1	+	+	red.
H.A.	56	-	5,6	11,0	6,8	5,5	+	+	gut
B.A.	57	11	5,8	8,0	14,4	9,8	Ø	+	mäßig
G.F.	59	16	7,7	10,3	3.9	5,7	+	+	gut
B.K.	66	5	3,9	10,0	8,5	5,0	Ø	+	gut
M.E.	68	4	6,7	9,0	4,7	6,8	Ø	+	red.
R.I.	69	-	6,8	5,8	9,4	14,8	+	+	red.
S.F.	71	-	5,3	11,6	13,5	2,0	Ø	+	kach.
S.O.	72	14	7,5	9,5	10,6	3,6	+	+	gut

3) Benigne Krankheitsbilder bei Männern. Die untersuchten Fälle sind der Reihe nach eine Milzzyste, ein Tibiakopfbruch, ein Ulcus ventriculi, chronische Bronchitis.

Name	A	N.U.	v.ACTH	n.ACTH	n.ACTH	n.ACTH	M	op	EZ u.AZ
O.W.	25	-	31,1	31,7	23,1	22,7	Ø	+	gut
B.J.	47	-	15,4	34,3	24,0	12,5	+	+	gut
S.W.	58	-	10,2	22,6	15,3	16,5	+	+	red.
D.J.	60	-	10,8	15,7	12,3	11,9	+	+	mäßig

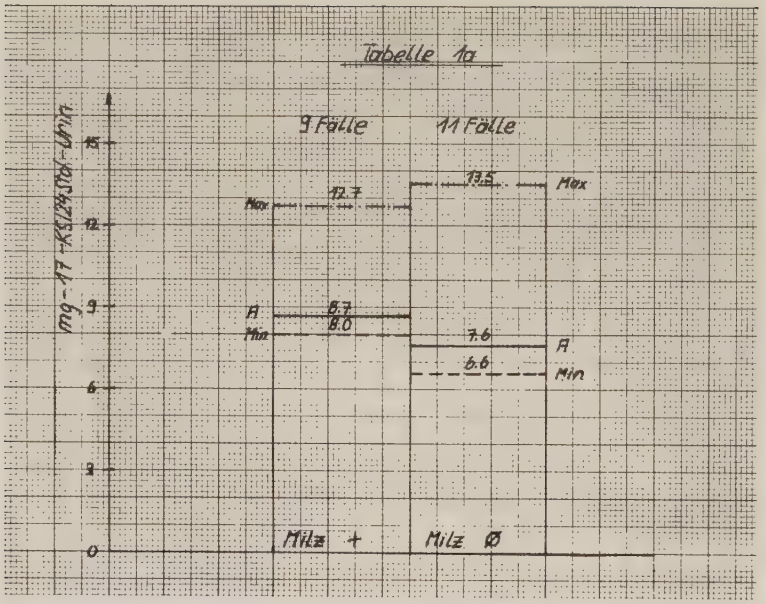
4) Benigne Krankheitsbilder bei Frauen.

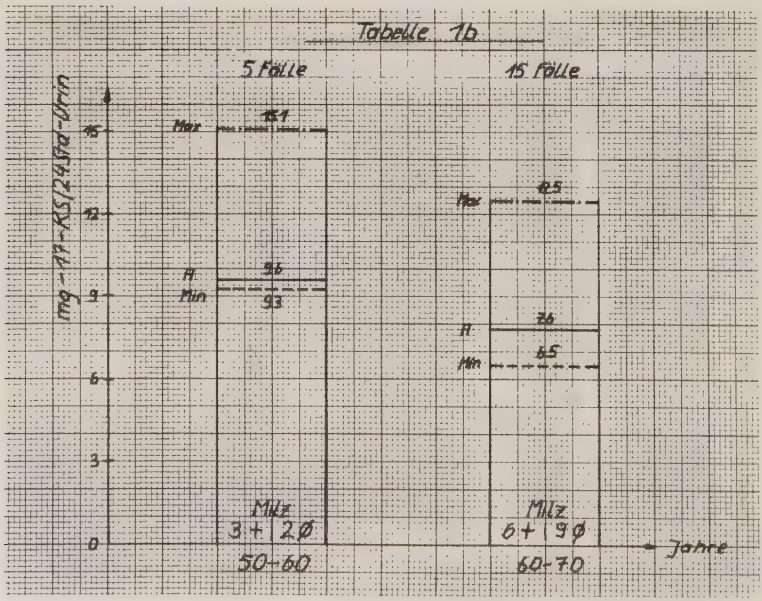
Name A.	v.ACTH	n.ACTH	n.ACTH	n.ACTH	M	Diagnose
S.B. 17	9,6	16,3	7,6	6,3	Ø	Milzzyste
Sp.B.22	6,7	7,6	4,9	3,4	Ø	Milzvenenstenose
P.H. 22	9,1	12,6	9,8	-	Ø	Ikterus hämolyt.
B.R. 23	18,8	23,5	11,1	-	Ø	Ikterus hämolyt.
S.R. 26	17,8	9,7	16,9	9,7	Ø	Milzzyste
S.H. 34	11,7	16,6	13,7	10,5	Ø	Thrombopenie
K.B. 40	3,6	8,3	6,3	5,7	Ø	Ikterus hämolyt.
B.M. 45	10,4	10,1	11,2	10,3	Ø	Splenomegalie
M.M. 55	11,8	19,5	7,7	5,1	Ø	Ulcus ventriculi
K.A. 55	5,5	8,1	14,7	-	+	Appendicitis
K.M. 57	4,9	12,9	3,6	-	+	Lebercirrhose bil.
W.M. 60	3,1	13,3	4,0	-	Ø	Splenomegalie

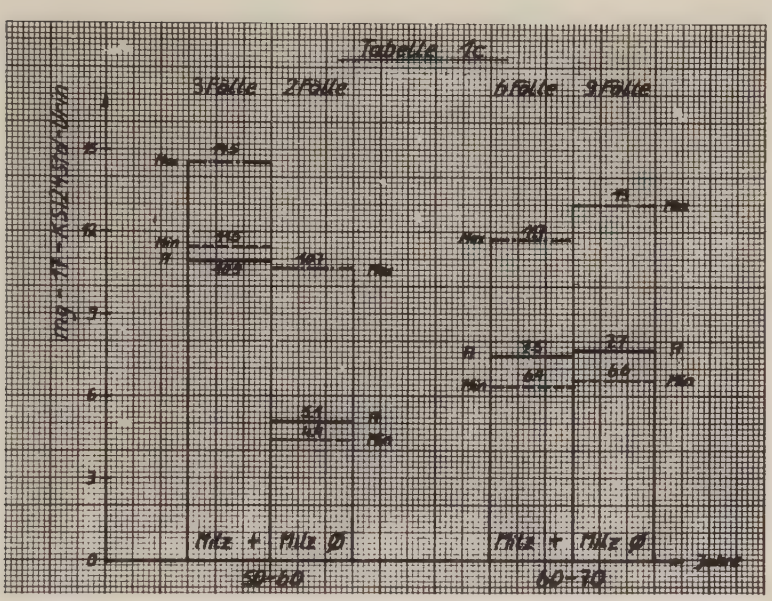
Die in den Tabellen 1-4 angegebenen 17-KS-Werte vor und nach ACTH-Stress stellen die Milligrammwerte des 24-Stundenurins dar.

Erklärung der in den Tabellen 1-4 gebrauchten Abkürzungen: A = Alter, N.U. = Nachuntersuchung in Monaten von der Operation her gerechnet, v.ACTH = 17-KS-Werte vor ACTH-Stress, n.ACTH = 17-KS-Werte nach ACTH-Stress, M = Milz, op = operabel, AZ = Allgemeinzustand, EZ = Ernährungszustand, + = belassen, Ø = exstirpiert, s.red. = stark reduziert, aus = ausreichend, kach. = kachektisch.

4) Die Diagramme.







Die Tabellen 1a,b,c, zeigen die tägliche 17-KS-Ausscheidung von 20 Fällen männlicher Karzinomkranker. Berücksichtigt sind die Ausgangswerte = A vor ACTH-Stress, der maximale Anstieg = Max und die minimale Ausscheidung = Min nach ACTH.

1a) Ohne Einteilung nach Altersgruppen, nur getrennt in Milz belassen und Milz entfernt.

1b) In zwei Altersgruppen von 50-60 und 60-70 Jahren geteilt, Milz nicht berücksichtigt.

1c) In dieser Tabelle sämtliche Fälle getrennt in zwei Altersgruppen und in "Milz belassen" und "entfernt".

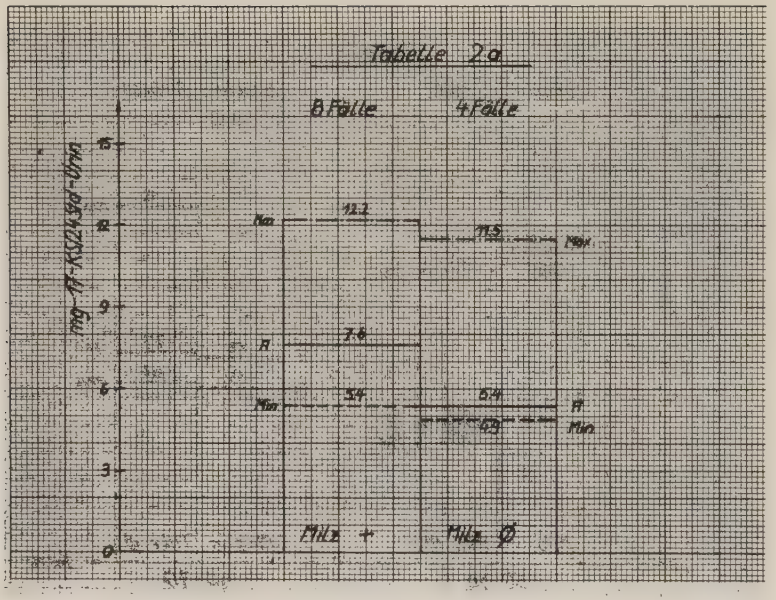


Tabelle 2a
8 Fälle
4 Fälle
mg-H-KS24St-0mm
15
12
9
6
3
0
Max
12.2
11.5
Max
A
7.6
Min
5.4
5.4
A
6.9
Min
Milz +
Milz Ø

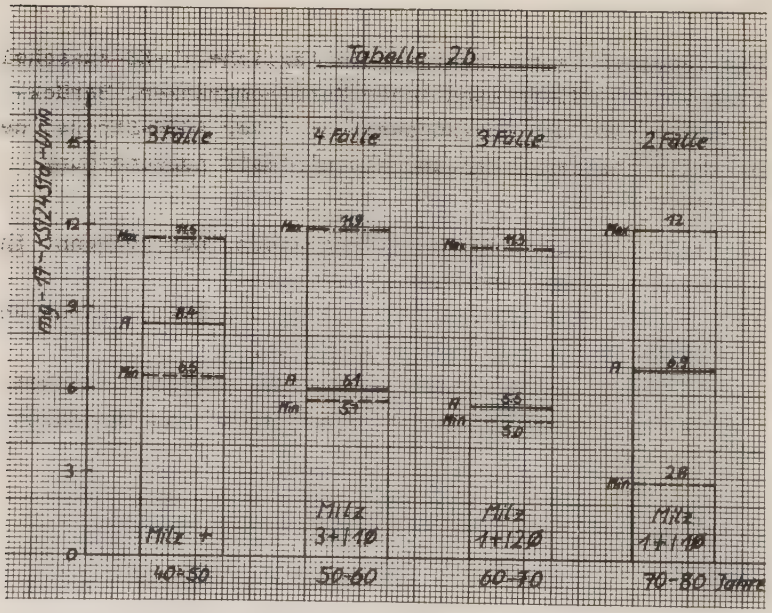
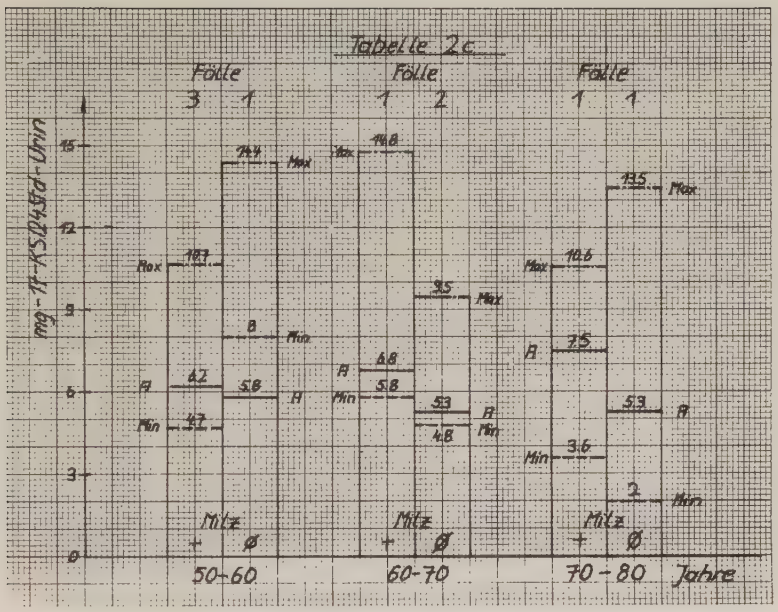


Tabelle 2b
mg-H-KS24St-0mm
15
12
9
6
3
0
3 Fälle
4 Fälle
3 Fälle
2 Fälle
Max
11.5
11.9
10.3
12
A
8.4
6.1
6.5
6.2
Min
8.2
5.3
5.5
5.2
2.8
Milz +
Milz 3+1 Ø
Milz 1+2 Ø
Milz 1+1 Ø
40-50
50-60
60-70
70-80 Jahre

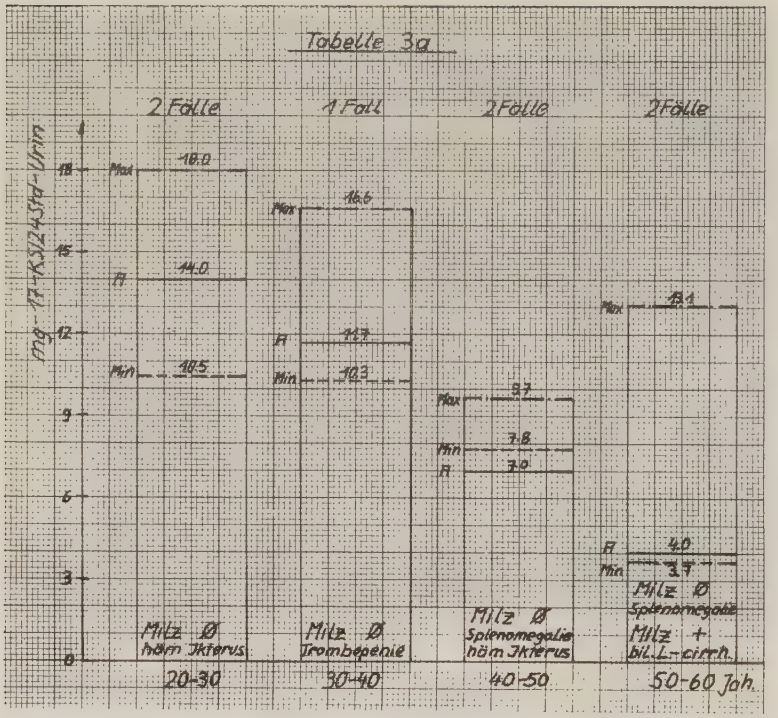


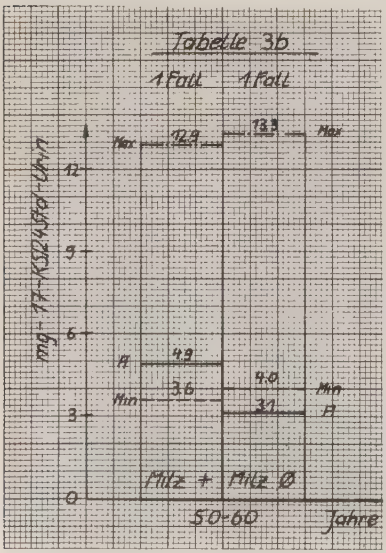
Die Tabellen 2a,b,c, zeigen dieselbe Darstellungsweise wie die vorhergehenden bei neun weiblichen Karzinomkranken.

2a) Sämtliche Altersklassen zusammengefaßt, getrennt in "Milz belassen" und "entfernt".

2b) Geteilt in vier Altersgruppen von 40-80 Jahren, Milz dabei unbeachtet.

2c) Sowohl in vier Altersklassen getrennt, als auch in Milz belassen und entfernt.

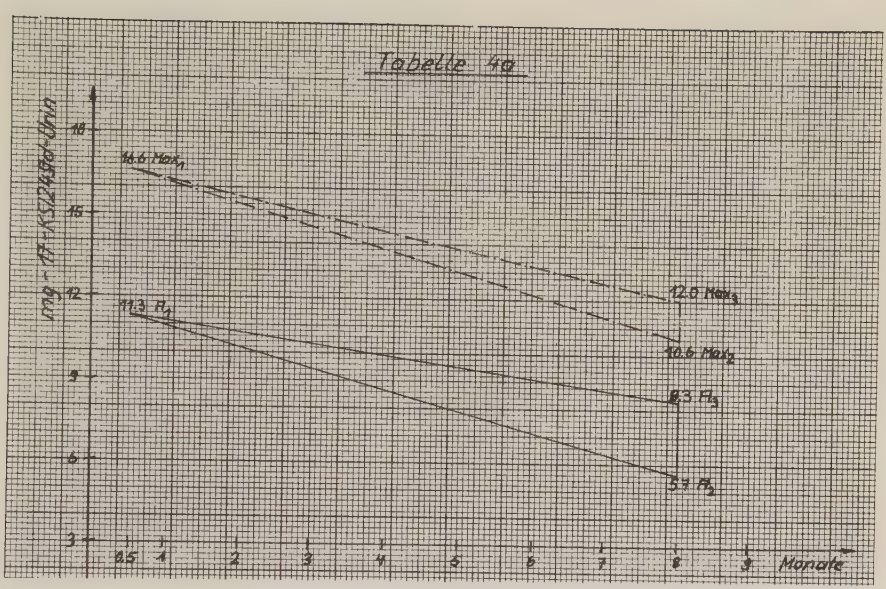


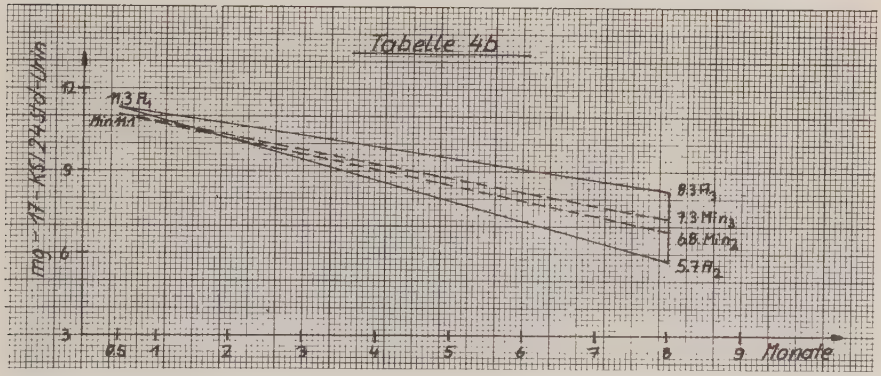


Die Tabellen 3a und b enthalten 7 Fälle von benignen Krankheitsbildern: 3 Fälle von hämolytischem Ikterus, 2 Fälle von Splenomegalie, 1 Fall von Thrombopenie, ein Fall von biliärer Lebercirrhose.

3a) Darstellungsweise wie in Tabelle 1 und 2. Getrennt in vier Altersklassen.

3b) zeigt die vierte Gruppe der Darstellung 3a gesondert mit Berücksichtigung von Milz belassen und entfernt.

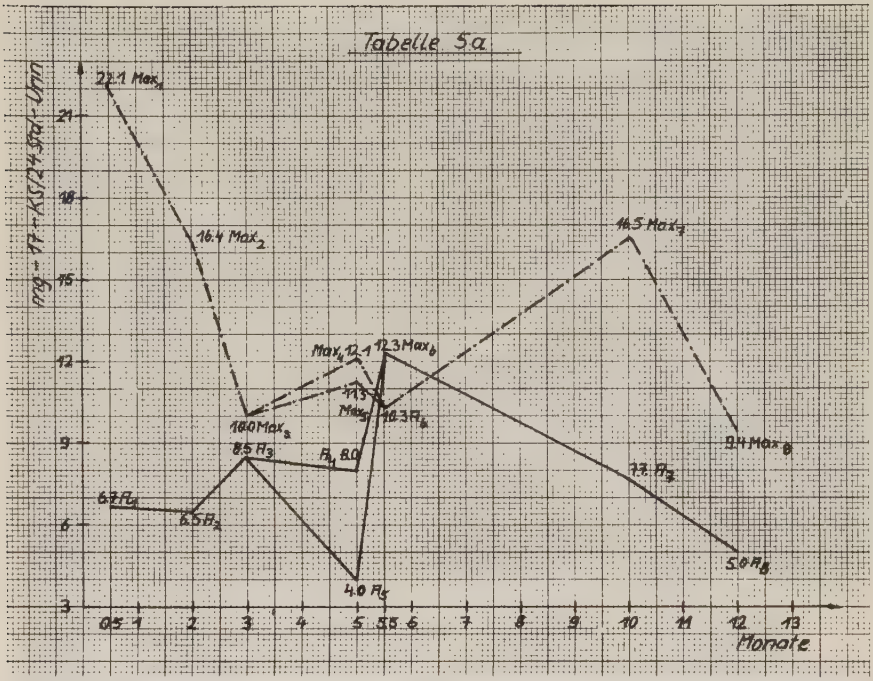


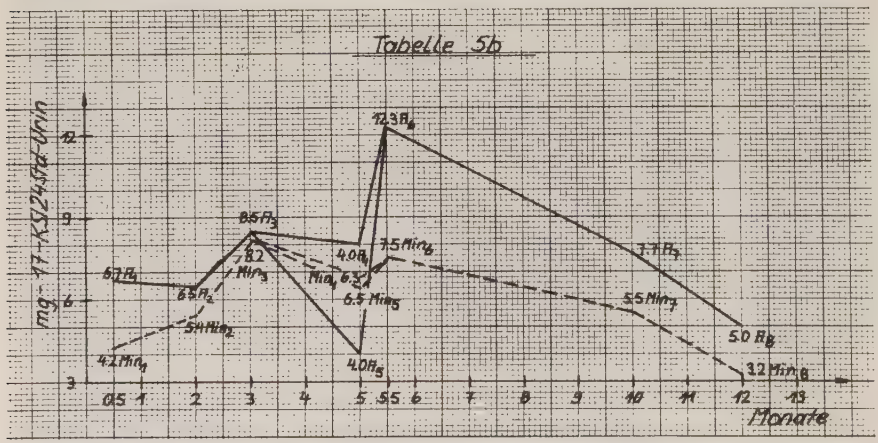


Drei Fälle bei Männern mit Magenkarzinom ohne Milzentfernung. Dargestellt sind die A-Werte vor ACTH, die Max.- und Min.-Werte nach ACTH mit Berücksichtigung des verschiedenen zeitlichen Abstandes der Nachuntersuchung von der Operation in Monaten.

4a) Ausgangswerte und Maximalwerte nach ACTH.

4b) Ausgangswerte und Minimalwerte nach ACTH.





Acht Fälle von magenkarzinomkranken Männern mit Milzentfernung. Darstellungsweise wie in Tabelle vier.

5a) Ausgangswerte vor ACTH und Maximalwerte nach ACTH.

5b) Ausgangswerte vor ACTH und Minimalwerte nach ACTH.

5) Diskussion der Tabellen.

1) Beurteilung der einzelnen Tabellen.

1a) Hier wie auch in 1c deuten die besonders augenfällig verminderten Ausgangswerte der 17-KS bei Milzexstirpierten auf eine Minderung der eiweißaufbauenden 17-KS nach Milzexstirpation hin und damit auf eine Schwächung der Abwehrleistung.

1b) In der Tabelle 1b sehen wir die physiologischerweise mit steigendem Alter verminderte 17-KS-Produktion.

1c) Wiederum dasselbe wie 1a. Außerdem läßt in der ersten Säule bei Milzexstirpation der Maximalwert nach ACTH-Stress auf eine aktive Funktionsreserve der NNR schliessen. In Säule zwei gleichen sich beide Ausgangswerte sehr an, was für eine NNR-Erschöpfung sowohl bei Milzexstirpierten wie nicht Milzexstirpierten spricht.

2a) Gleicht Tabelle 1a. Die Milzentfernung bringt eine Schwächung der NNR-Funktion mit sich.

2b) Mit zunehmendem Alter verminderte 17-KS-Produktion.

2c) In Tabelle 2c gilt dasselbe wie in 1c. Wobei die überschießende Stressreaktion auch eine verstärkte Entgleisung der NNR bedeuten kann, da eine überschießende Glukocorticoidproduktion automatisch mit einer Erhöhung der 17-KS-Bildung einhergehen kann.

Tabelle 1 und 2 zusammenfassend, kann mit gewisser Vorsicht und Berücksichtigung der nur geringen Zahl der Nachuntersuchungen gesagt werden, daß nach einer Milzentfernung doch eine vorzeitige Produktionsminderung an 17-KS gegenüber Gesunden auftritt und damit eine gewisse Anfälligkeit bei besonderen Belastungen.

3a) Die Ausgangswerte der 17-KS lassen zwischen dem 20. und 40. Lebensjahr keinen bedeutenden Unterschied erkennen. Auffallend ist jedoch ein Absinken der 17-KS, was bei Gesunden nicht anzutreffen ist. Bei der größeren

Anzahl von vier Patienten zwischen 40. und 60. Lebensjahr sind die Ausgangswerte deutlich erniedrigt, gegenüber Gesunden. Das Reaktionsvermögen bei der Gruppe 3 ist abgeschwächt, bei der Gruppe 4 als ausreichend anzusehen.

3b) Auffallend ist hier der niedrige Ausgangswert an 17-KS bei sehr gutem Reaktionsvermögen. Eine Leberschädigung macht sich, wie wir wissen, bemerkbar durch ihren schädigenden Einfluß auf die 17-KS-Produktion. Das Potential der NNR braucht dabei nicht vermindert zu werden.

Zusammen mit der Tabelle 3a kann wiederum gesagt werden, daß eine Milzentfernung und eine Milzerkrankung, die oft gleichzeitig mit einer Lebererkrankung einhergeht, eine Minderung der 17-KS-Produktion hervorruft. Der ACTH-Stress sagt nicht unbedingt etwas über das Sekretionsvermögen der NNR an 17-KS aus, da eine stärkere Erhöhung derselben auch dadurch bedingt sein kann, daß Glukocorticoide in erheblichem Maße vermehrt gebildet werden und die 17-KS als Abbauprodukte der Glukocorticoide aufzufassen sind.

4 und 5) Die Tabellen 4-5 zeigen dieselben Ergebnisse wie die Tabellen 1-3. Bedingt durch die Darstellung sehen wir an diesen Kurven eindrucksvoll, daß die Ausgangs-, die Maximal- und Minimalwerte der 17-KS bei Patienten ohne Milzentfernung sich gestaltlich, bis auf kleine Abweichungen, gleichen. Im Gegensatz stehen die Kurven der Patienten mit Milzentfernung. Hier läßt sich keine nur annähernde Identität zwischen den Kurvendarstellungen der verschiedenen 17-KS-Werte feststellen.

Es scheint durch die Milzexstirpation eine Irritation der NNR eingetreten zu sein. Die NNR reagiert anscheinend nicht mehr gesetzmäßig auf eine Belastung, es fehlt ihr ein Hemmstoff, der diese willkürliche, von der Kapazität der NNR abhängige anabole Hormonausscheidung zügelt.

2) Die Gesamt-Beurteilung der Tabellen.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen habe ich in verschiedene Tabellen zusammenzufassen versucht, die nun in einer Gesamtschau auf ihre Aussagemöglichkeit geprüft werden sollen. Betrachtet man alle Tabellen der an einem Magenkarzinom erkrankten Männer und Frauen, so findet man

1.) daß die C-17-KS dem Alter entsprechend abnehmen. Dieser Abfall hängt also nicht von der Krankheit ab, sondern vom zunehmenden Alter.

2.) daß alle 17-KS-Werte jedoch niedriger als im vergleichbaren Alter gesunder Leute liegen. Man kann diese Werte nur vereinzelt noch der unteren Grenze der physiologischen Schwankungsbreite zuordnen. Es muß also der Krankheit zur Last gelegt werden, daß die anabolen Hormongruppen eine Schädigung erfahren. Daran ist das Karzinom schuld.

   Diese Schädigung der anabolen Hormongruppen erklärt einmal den vermehrten Eiweißabbau und die folgende Kachexie der Karzinomkranken und weiter die wichtige Aufgabe der anabolen Hormone im Organismus.

3.) Weiterhin findet man eine erhöhte Reaktionsfähigkeit der Karzinomkranken (ausgenommen sind die kachektischen) auf einen ACTH-Stress, da sie mit einer erhöhten 17-KS-Ausschüttung einhergeht. Mitunter ist aber auch ein Abfall zu beobachten. Dieser Anstieg auf den Stress ist in den häufigsten Fällen stärker als beim Gesunden. Daraus kann man den Schluß ziehen, daß der Karzinomkranke primär eine Schädigung der anabolen Hormongruppen und weiterhin eine gewisse Sensibilisierung der NNR-Aktivität durch Stress aufweist.

   Dieses Reaktionsverhalten der NNR bei Karzinomkranken könnte man folgenderweise erklären:

   a) daß einmal zentral zu wenig Impulse ausgehen,
   b) die ACTH-Ausschüttung zu mangelhaft ist,
   c) eine echte Schädigung der HVL-NNR-Achse eingetreten ist,

d) daß primär die Sekretion vermindert ist, die mit einer kaum noch ausreichenden aktiven Funktionsreserve einhergeht,
e) daß im Falle einer Verminderung der 17-KS-Ausschüttung nach ACTH-Stress eine ACTH-refraktäre NNR vorliegt.

Da die 17-KS auf einen ACTH-Stress hin ansteigen, könnte man diese günstige Wirkung als Therapie benützen. Dabei ist wichtig, die Ausgangswerte der 17-KS und die Steigerung nach Stress genau zu kontrollieren.

Die Therapie sollte nach folgenden Richtlinien durchgeführt werden. Bei niedrigen Ausgangswerten und geringer Steigerung nach ACTH-Gaben nur mit anabolen Hormonen therapieren. Folgt bei niedrigen Ausgangswerten eine gute Steigerung auf ACTH, dann mit ACTH als Therapie weiterbehandeln zur Aktivierung der NNR. Folgt auf einen hohen Ausgangswert durch ACTH-Stress eine geringe Steigerung, dann anabole Hormone wie Testosteron verwenden; erzielt man eine hohe Steigerung, so ist kein Bedarf an Hormonen noch an ACTH.

Allgemein kann man sagen: Liegt irgendein Wert nach ACTH unter dem Ausgangswert, so darf man kein ACTH geben, sondern allein anabole Hormongruppen. Bei einwandfreier Steigerung der 17-KS-Werte nach ACTH-Stress erreiche ich eine Besserung der eiweißaufbauenden 17-KS durch ACTH-Gaben. Damit habe ich einen wichtigen Test der Vitalitätslage des Patienten mit einem Karzinom und einen Wegweiser für die Therapie.

In Tabelle 2b der Frauen ist bei den zwei letzten Altersgruppen von 60-80 Jahren ein leichtes Ansteigen der 17-KS-Ausschüttung zu sehen, im großen Ganzen jedoch bleibt sie unverändert. Erklären könnte man diese relative Zunahme als Vermännlichung der Frau in der Menopause. Im Gegensatz dazu steht der Mann, bei dem allmählich im zunehmenden Alter eine fortschreitend verminderte Geschlechtshormonbildung die 17-KS-Ausscheidung zurückgehen

läßt. Dazu kommt noch die altersbedingte verminderte Zellfunktion.

Teilt man nun das Patientengut in "Milz belassen" und "Milz entfernt" auf, so ist nach den Tabellen 1c, 2c und 3b auffallend, daß die Ausgangswerte bei "Milz belassen" höher liegen als bei den Milzexstirpierten. Dieser Unterschied tritt vor allem bei Patienten zu Tage, bei denen Operation und Nachuntersuchung zeitlich weniger als ein halbes Jahr auseinander liegen. Man könnte dies folgendermaßen erklären:

Die Milz ist ein bedeutender Teil des RES-Systems. Wird die Milz weggenommen, so nimmt man auch einen wesentlichen Teil des Abwehrsystems weg und das HVL-NNR-System wird in die Abwehr mit eingeschaltet. Daß die Milz teilhat am akuten Geschehen im Körper, zeigt uns z.B. ihre Anschwellung bei Verbrennungen und Intoxikationen. Man darf vielleicht soweit gehen und behaupten, daß die Milz nicht nur einen Teil der Abwehrleistung des Körpers abnimmt, sondern auch das hormonelle System reguliert. Deshalb könnte man das RES als den Steuerungsfaktor des menschlichen Organismus bezeichnen. Dabei sei nur kurz auf die Bedeutung des RES bezüglich der Gammaglobuline und Antitoxine hingewiesen.

Bei Fehlen der Milz übernimmt vermutlich deren Aufgabe kompensatorisch das hormonelle System, das somit ungewöhnlich beansprucht wird und sich schnell erschöpft. Durch die Milzentfernung verlangsamt sich die Erholungsphase des Karzinomkranken, und seine Überlebenszeit wird verkürzt; das gleiche Trauma wirkt sich bei verminderter Abwehrleistung wesentlich schwerer aus. Infolgedessen sehen wir stärkeren Eiweißabbau und langsameren Eiweißaufbau. Durch die verminderte Abwehrleistung des Organismus bei Milzexstirpierten und durch das überforderte Hormonsystem, vor allem der anabolen Gruppen der 17-KS, sind diese Patienten postoperativ einer erhöhten Infektionsgefahr, wie Pneumonie, Parotitis - siehe Kapitel

über die "Problemstellung" - trotz sorgfältiger Vor- und Nachbehandlung ausgesetzt. Es muß aber hinzugefügt werden, daß mit zunehmender Entfernung vom Operationsstress und mit der fortschreitenden Erschöpfung der durch die Operation doch nicht von ihrem Karzinom geheilten Patienten sich die 17-KS-Werte in der progressiven Erschöpfungsphase entgegenkommen. Auch hierbei hat man den Eindruck, daß die Patienten mit Milzentfernung sich in einem schlechteren Zustand befinden, als die nicht Milzexstirpierten.

Eine Schädigung des RES-Systems, wie etwa eine Milzschwellung,hat einen Abfall der NNR-Funktion zur Folge. Beide, Milz und NNR, scheinen kongruent zu gehen und voneinander abhängig oder beeinflußbar zu sein. Folglich ist eine Entferung der Milz ein Schaden für das NNR-System. Wird die Milz krank, wird auch die NNR krank, jedoch folgt einer NNR-Schädigung noch lange keine Milzschädigung. Die Toleranz ist bei der Milz größer, oder die Milz ist vielleicht der Regulator des NNR-Systems.

6) Zusammenfassung.

Von November 1959 bis Ende Mai 1960 wurde bei 50 männlichen wie weiblichen Patienten der Urin auf die quantitative Ausscheidung der 17-Ketosteroide vor und nach ACTH-Stress untersucht. Zweck dieser Untersuchung war es, einen eventuell meßbaren Unterschied in der 17-Ketosteroidausscheidung zwischen milzexstirpierten und nicht milzexstirpierten Patienten zu finden.

Bei der Betrachtung der Untersuchungsergebnisse stellte sich heraus, daß die Ausgangswerte der 17-KS bei Milzexstirpierten im Durchschnitt niedriger liegen. Eindrucksvoll zeigen auch die graphischen Darstellungen der Tabellen 4 und 5, die den zeitlichen Abstand zwischen Operation und Nachuntersuchung berücksichtigen, daß die 17-KS-Werte

bei Milzexstirpierten nach ACTH-Stress keine in Normen faßbare Regelmäßigkeiten erkennen lassen, im Gegensatz zu den Werten der Nicht-Milzexstirpierten.

Aus allen Tabellengruppen kann man ersehen, daß die Milzentfernung die Nebennierenrindenfunktion schwächt und die Regulation derselben stört. Die bei der Milzexstirpation deutlich gewordene Irritation der Nebennierenrindenreaktion zeigt, daß der regulierende Einfluß der Milz bei einer Belastung, wie die eines Stresses, fehlt. Einmal kommt es zu einer überschießenden, dann wieder zu einer schwächeren Sekretion, so daß neben der primären Sekretionsminderung auch eine Regulationsstörung der Nebenniere auf Belastung besteht. Bei der Beurteilung der Fälle ist aber einschränkend zu sagen, daß die Anzahl der untersuchten Patienten zu gering ist, um eine sichere Aussage machen zu können. Sinn und Zweck dieser Arbeit konnte also nur sein, neue Aspekte bezüglich des Milzproblems zu gewinnen und Richtlinien für weitere Untersuchungen zu schaffen.

Literaturverzeichnis

1) J. Enzinger: Physiologie und klin. Bedeutung der 17-KS Wien, Z. d. inn. Med. 32, H 5 S. 2o7 (1951)

2) E. Dingemanse, H. Borchhardt, E. Laqueur: "Die 17-Ketosteroide", Schweiz.Med. Wschr. Nr. 67, S.67o (1937)

3) L. Engström, L. Cook, J. Costa: "Studies on the conversion of teststeron to urinary 17-Ketosteroids in normal human males and males with hepatic and other disease" J.Clin.Endocr. 11, S. 416-26 (1951)

4) A. Schneider: "17-KS-Ausscheidung nach Testosteronoenanthat-Injektion" 2. Syposion Goslar über "Stoffwechselwirkungen der Steroidhormone

5) W. Zimmermann: "Stoffwechsel der Steroidhormone" Handbuch der Inneren Medizin 7/1, S. 14o (1955)

6) W. Dirscherl: "Über das Vorkommen von Androgenen im menschlichen Sperma" Biochem. Zeit. Bd. 32o, S. 253 (1956)

7) J. Dorfmann: "The metabolism of Androgen" Rec.Progr. Hormone Res., S. 179, Vol. 2 (1948)

8) H. Paaby: "The excretion of total neutral 17-steroids and of Dehydroisoandroserone post-operatively" Aeta endocr. Kopenhagen (1951)

9) W. Zimmermann: "Die 17-KS, Ihre Bedeutung und die Methodik ihrer Bestimmung" Deut. Med. Wschr. Nr.44, S. 1363 (1951)

1o) H. Sartorius: "Die Ausscheidung der 17-KS im Harn", Klin. Wschr. Jg. 28, H. 45/46, S.773 (195o)

11) G. Aslev: "Über die Anwendung von ACTH und NNR-Hormonen in der Therapie" Med. Klinik Nr.5o, S.2167 (1958)

12) L. Weißbecker: "Klinik der Stoffwechselwirkungen der Steroidhormone" 2. Symposion Goslar (1954)

13) K. Felix: "Die Hormone der NNR, ihre Bildung und ihr weiteres Schicksal" Münch. Med. Wschr. Nr.11, S. 32o (1955)

14) T. Reichstein, C.W.Shoppe: "Vitamines and Hormones" Vol.1, S.345 (1943)

15) H.J.Staudinger, M. Schmeisser: "Über die NNR-Hormone" Zeit. physiol. Chemie Nr. 283, S. 94 (1948)

16) P. Jeanneret, F. Essellier, L. Morandi: "NNR, Mineral- und Wasserhaushalt" Schweiz.Med. Wschr. Nr. 26, S.846 (1957)

17) Bloch K. and D. Rittenberg: "Biosynthese der Steroidhormone" Journ. of biol. Chemie Nr. 159 S. 45 (1945)

18) K. Stuhlfauth, R.Prosiegel, H.Engelhardt: "Untersuchungen über den Einfluß des Stoffwechsels auf die Biosynthese der NNR-Hormone" Klin.Wschr. Jg. 32, H 29/3o S. 677 (1954)

19) J. Abelin: "Die Bedeutung der NNR-Hormone und der Steroide für den Kohlehydratstoffwechsel" Schweiz.Med.Wschr. S.527 (1946)

2o) Pirani L.: Review: "relation of vitamin C to adrenocortical-function and stress phenomen" Metabolism Nr. 1, S. 197-222 (1952)

21) W. Zimmermann: "Die Ausscheidung der 17-KS im Harn als Methode zur Beurteilung der NNR-Aktivität" Klin. Wschr. Jg. 29, H 21/22 S. 371 (1951)

22) W. Zimmermann: "Stoffwechsel und Steroidhormone" Handbuch der Inneren Medizin 7/1, S. 14o (1955)

23) H. Sartorius: "Die Ausscheidung der 17-KS im Harn" Klin. Wschr. Jg. 28, H 45/46, S.772-73, (195o)

24) W.H. Daughaday: "Die Bindung der Corticosteroide an Plasmaprotein" Arch. Intern.Med, lol, S. 286 (1958)

25) J. Abelin, H.Pfister:
"Über Ausscheidung der 17-KS nach Glucosebehandlung" Klin. Wschr. Nr. 28, S. 79o (195o)

26) D. Amelung, H.J. Hübner, C. Roka:
"Umwandlung und Abbau von NNR-Hormonen durch Leberenzyme" Klin.Wschr. Jg. 31, S. 386 (1953)

27) H.J. Staudinger: "Biosynthese, Stoffwechsel und Ausscheidung der NNR-Hormone" Münch. Med. Wschr. Nr. 48, S. 2443 (1951)

28) P.M. Reisert, H. Kleinfelder:
"Über die Bedeutung und Problematik klinischer und chemischer Hormonuntersuchungen" Münch. Med. Wschr. H. 5o, S. 1953, Jg. 1oo, (1958)

29) Dirscherl und Ammon:
Lehrbuch der Vitamine und Hormone Band 2, S. 342 (196o)

3o) H. Franke: "Endocrinologie" Münch.Med.Wschr. Nr. 47, S. 2373 (1951)

31) W. Zimmermann: "Bestimmung der Keimdrüsenhormone mittels der m-Dinitrobenzolreaktion" Schweiz. Med. Wschr. Nr. 35, S. 8o5 (1946)

32) G. Bodechtel, H. Wild:
"Was bietet das moderne Laboratorium dem Praktiker" Münch. Med. Wschr.Nr.1 S. 7o (1953)

33) F. Ceresa, G. Rubino:
"Die Bestimmung der 17-KS als Maß der Aktivität der androgenen Hormone" Minerva Med. Nr. 2o, S. 595 (1949)

34) P.G.Schulzev: Klin. Med. (U.d.S.S.R.) Nr. 29, S.36 (1951)

35) H. Johnson: "17-KS in the diagnosis of adrenal tumors" Surg. Nr. 21, S. 184 (1947)

36) Hamburger: Acta endocr. K'hvn, Nr.1, S.19 (1949)

37) D. Voigt, W. Schroeder:
Deutsches Archiv für Klinische Medizin Bd. 2o2, S. 1 (1955)

38) A. Bayer, M. Leona, P. Koets: "Relation of 17-KS-excreation to the completeness of the virilizing syndrom" Amer. J. Med. Sci. Nr. 222, S. 13-17 (1951)

39) W. Zimmermann: "Klinische Bedeutung der chemischen Bestimmung der 17-KS" Münch.Med. Wschr. Nr. 48, S. 2446 (1951)

4o) L. Weißbecker: "Krankheiten der NNR" Lehrbuch der Inneren Medizin, S. 94o, von Heilmeyer (1955)

41) K. Junkmann: "Stoffwechselwirkungen der Steroidhormone" 2. Symposium der deut. Gesellschaft für Endocrinologie, S.3-6 (1954)

42) E. Voss: "Zur anabolen Wirkung von Androgenen" 2. Symposium der deut. Gesellschaft für Endocrinologie, S. 66 (1954)

43) H. Langecker: "Wirkung der Androgene auf den Wasser- und Mineralhaushalt" 2. Symp. d. deut. Gesellsch. f. Endocr. S. 48 (1954)

44) H. Franke: "Corticoide mit androgener Wirkung", Münch. Med. Wschr. Nr. 47, S. 2373 (1951)

45) J. Bayer, W. Noche: Die Oestrogenausscheidung im Urin beim Mammakarzinom unter Androgenbehandlung" Klin.Wschr. Jg. 35 H 13 S. 683 (1957)

46) W. Schermuly: "Indikation zur Hormontherapie" Klin. Wschr. H 2o, S. 1o99 (1959)

47) Ch. Huggins: "Hormonabhängige Geschwülste, klinisch und experimentell" Jg. 36, H 23, S. 11o3 (1958)

48) F. Leuthardt: "Innere Sekretion und Hormone" Lehrbuch der Physiol. Chemie S. 7oo-7o8 (1957)

49) G. Lohmeyer: "NNR-Überfunktion, Klinik, Diagnose und Therapie" Med. Klinik Nr. 47, S. 1977 (1955)

5o) Jores A. : "Die Beziehung zwischen Hypophyse und Nebenniere, insbesondere in ihrer klin. Bedeutung" 57. Tagung der deutsch. Gesellschaft für inn. Med. Wiesbaden (1957)

51) S. Mach: "La cortico-surrénale en clinique" Schweiz. Med. Wschr. Nr. 8o, S.173 (195o)

52) O. Weller: "Der Einfluß der männlichen Sexualhormone auf die NNR" Klin. Wschr. Jg. 32, H 41/42, S. 996 (1954)

53) W. Zimmermann: "Die Ausscheidung der 17-KS im Harn als Methode zur Bestimmung der NNR-Aktivität" Klin. Wschr. Jg. 29, H 21/22, S. 371 (1951)

54) H. Selye: Rev. of Med. Nr. 2, S. 327 (1951)

55) D. Groß, B. Hinke: "Die Nase als nervaler Rezeptor" Med. Klinik Nr. 42, S. 1549 (1953)

56) J.R. Bierich, J. Kersten: "Untersuchungen zur Prüfung der NNR-Funktion mit Depot-ACTH" Klin. Wschr. Nr. 17, Jg. 37, S. 914 (1959)

57) H. Kurth: "Ernährung und 17-KS" Klin. Wschr. Nr. 17, H 21, S. 1o79 (1957)

58) E. Diszafalusy: G. Birke: "Corticosteriodbestimmung und ihre klin. Bedeutung" Klin. Wschr. Jg. 34 H 9/1o, S. 225 (1956)

59) J. Tann: Klin. Wschr. Nr. 36, S. 297 (1958)

6o) W. Hartenbach: Über die Bedeutung der NNR-Funktion in der Chirurgie und ihre Beziehung zu anderen Organfunktionen" Münch. Med. Wschr. Nr. 3o S. 1o99-11o3 (1958)

61) W. Hartenbach: "Der operative Stress und seine Auswirkung" Münch. Med. Wschr. Nr. 48 H 13, S. 433-439 (1956)

62) W. Hartenbach: "Der präoperative Stress zur Beurteilung der Operationsfähigkeit" Nr. 98, H 18, S. 476-481 (1956)

63) O. Weller: "Die 17-KS-Ausscheidung bei Leberkranken" Klin. Wschr., Jg. 3o, H7/8, S. 165 (1952)

64) M. Marti, F. Koller: "Der Steroidstoffwechsel bei Hepatitis und Lebercirrhose" Schweiz.Med. Wschr. Nr. 27, S. 634 (1953)

65) A. Staib: "17-KS-Bestimmung im Harn und ihre diagnostische Verwertbarkeit"Klin. Wschr. Jg.35, H 4 S. 197 (1957)

66) W.R. Butt, A.S. Mason: "Die Ausscheidung von 17-KS in der Diagnostik endokriner Störungen"

67) W. Zimmermann: "Zitat von C.Y. Chou" in Vitamine Hormone 5, S. 124 (1944)

68) Lord Moynihan of Leeds: "Removal of the spleen" Brit.Med. Journ., Nr. 3745, S.7o1 (1922)

69) H. Braus: "Die Milz" Lehrbuch der Anatomie des Menschen, S. 56o (1956)

7o) v. Herrath E.V.: "Bau und Funktion der normalen Milz" W. de Gruyter, Berlin (1958)

71) W.H.Crosby: "Normal function of the spleen relative to red blood cells" a review. Blood Nr. 1, H 4, S. 399 (1959)

72) F. Siegelbauer: "Die Milz" Lehrbuch der normalen Anatomie des Menschen S. 549 (1947)

73) H. Goldeck, H. Kastrup: "Splenektomie" Brun's Beiträge Nr. 187, S. 16 (1953)

74) H. Rein: "Über ein Regulationssystem Milz-Leber für den oxydativen Stoffwechsel der Körpergewebe und besonders des Herzens". Die Naturwissenschaften Nr. 36, S. 8 und S. 9, 233, 26o (1949)

75) Schliephake: "Krankheitsabwehr und antiallergisches Prinzip" Deut. Med. Wschr. Nr. 39/4o, S. 478 (1948)

76) G. Ungar: "Etudes biochimiques et physiologiques sur denses substances actives produites par la rate" J.physiol. Paris Nr. 39, S. 219 (1947)

77) Haussler: "Folgen der Milzexstirpation für die Funktion in der Nebenschilddrüse" Zschr. für d. gesamte exp. Med. H 3, Bd. 126, S. 22o (1955)

78) L. Heilmeyer: "Physiologische Beziehungen zwischen Milz und Knochenmark" Klin. Wschr. Jg. 33, H 29, S. 689 (1955)

79) G. Wildführ, E. Leschner: "Splenektomie" Zeit. Immun.Forsch. Nr. 11o, S. 375-382 (1953)

8o) L. Heilmeyer: "Die hämatologischen Indikationen zur Splenektomie und ihre pathologischen Hintergründe" Münch. Med. Wschr. 1o2 Jg. Nr. 3, S. 117-123 und Nr. 4, S. 193-196 (196o)

81) H.H.Roffo: "Eine biologische Reaktion der Milz, hervorgerufen durch Blut tumortragender Ratten" Zschr. Krebsforsch. Nr.3o, S. 18o (193o)

82) A. Hittmair: "Therapieschäden in der Sicht des Hämatologen" Med. Klinik Nr. 11, S.453 (1959)

83) H. Hoepke: "Geschwulstabwehr durch die Milz und das reticuloendotheliale System" Verh. Anat. Ges. Jena, S. 235 (1954)

84) E. Lauda: "Die Milz, ein inkretorisches Organ" Bibl. haemat. Nr. 3, S.3 (1955)

85) H.G. Iversen: "Der Einfluß von Corticosteroiden auf die Häufigkeit von Milzmetastasen" Acta path. microbiol. scand. Nr.44, S. 2o5 (1958)

86) E. Lauda: "Indikationen zur Splenektomie in der inneren Medizin" Die Therapiewoche Nr. 4, S. 299 (1953/54)

87) C. Walter: "Die Indikation zur Splenektomie" Med. Klinik Nr. 42, S. 18o2 (1956)

88) T.H. Bate: "Diagnosis of surgical disease of the spleen" J. intern. Coll. Surg., Nr.15, S. 531 (1951)

89) C. Cassano, F. Tronchetti: "Indikationen zur Splenektomie",Rom (1954)

9o) S. Moeschlin: "Indikationen zur Splenektomie" Bull. Schweiz.Acad.Med. Wiss. Nr. 12, S.226 (1956)

91) H. Schönlebe: "Spätergebnisse nach operativer Milzentfernung" Münch. Med. Wschr. Nr.19, S. 793 (1952)

92) A.O. Wilensky: "The indication for splenectomy in the association of anemia and splenomegalia" Surgery Nr.9, S.99 (1941)

93) A. Hittmair: "Erfolge und Mißerfolge der Milzexstirpation bei Blutkrankheiten" Med. Klinik S. 17 (1955)

94) W.H. Crosby: "Siderocyten and the spleen" Blood 12, S. 165 (1956)

95) H. Kirchmair: "Spätuntersuchungen nach Milzexstirpation beim Gesunden" Med. Klinik Nr. 18, S. 642 (1953)

96) V. Haberer: "Die Erkrankungen der Leber und Gallenwege" Monographie S. 138 (1947)

97) Nissen: "Neuere Bemühungen um Verbesserungen und Erweiterung der operativen Behandlung des Krebses" Chirurg Nr.6, S. 281 (1953)

98) K. Nakayama: "Pancreaticosplenectomy combined with gastrectomy in the treatment of carcinoma of the stomach" J. Intern.Coll. Surg. Nr. 26, S. 651-63 (1956)

99) A.V. Melnikov: "Surgical treatment of cancer of the stomach with consideration of the specific features of its development" Chirurgija Nr. 33, H 8, S. 11-2o (1957)

1oo) H. Pfister: "Beitrag zur Methodik der 17-KS-Bestimmung" Biochem. Zschr. Bd. 323, S. 157-62 (1952)

1o1) A. Ruppert: "Die Eliminierung störender chromogener Verunreinigungen" Zschr. für die gesamte exp. Med. Bd. 119, S. 229-36 (1952)

1o2) W. Zimmermann: "Bestimmung der 17-KS im Urin" Vitamine und Hormone Bd. 5/1, S. 124 (1944)

L e b e n s l a u f

Am 14. November 1934 wurde ich, Klaus W i l h e l m, als Sohn des Facharztes Dr. med. Klaus Wilhelm und seiner Ehefrau Dr. med. dent. Liselotte Wilhelm, geborene Reichardt, in München geboren.

Ich besuchte die Volksschule in München, Lahr und Eisenärzt und anschließend das Wilhelms-Gymnasium in München, wo ich 1956 die Reifeprüfung ablegte.

Im Wintersemester 1956/57 begann ich an der Universität München das Studium der Medizin und bestand dort im Februar 1959 die ärztliche Vorprüfung.

Von den sechs klinischen Semestern studierte ich das erste in Freiburg, die nächsten 5 Semester wieder in München. Im Sommer 1962 legte ich an der Münchner Ludwig-Maximilians-Universität mit Erfolg das Medizinische Staatsexamen ab.